

⑤

①⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl. 2:

C 07 D 211/10

C 07 D 265/30

C 07 D 211/94

A 01 N 9/22

A 01 N 9/28

DE 27 52 096 A 1

⑪

Offenlegungsschrift **27 52 096**

⑫

Aktenzeichen:

P 27 52 096.3

⑬

Anmeldetag:

22. 11. 77

⑭

Offenlegungstag:

1. 6. 78

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

22. 11. 76 Österreich A 8660-76

⑤④

Bezeichnung:

Heterocyclische Verbindungen

⑦①

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)

⑦④

Vertreter:

Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8000 München

⑦②

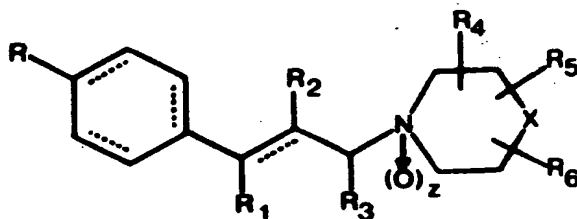
Erfinder:

Pfiffner, Albert, Dr., Bülach; Bohnen, Klaus, Dr., Dielsdorf (Schweiz)

DE 27 52 096 A 1

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



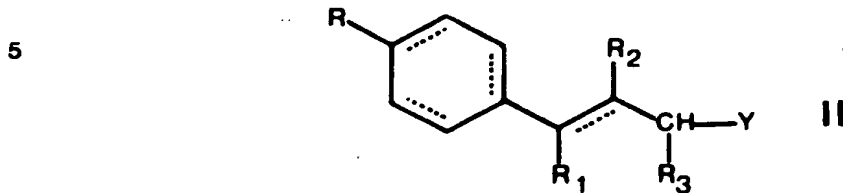
worin R Alkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, mononieder Alkyl substituiertes Cycloalkyl mit 4-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Arylnieder-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen; R_1 , R_2 und R_3 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen; R_4 , R_5 und R_6 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen sind, wobei zwei der Substituenten R_4 , R_5 und R_6 jeweils mit dem gleichen Kohlenstoffatom verknüpft sein können oder zusammen einen ankondensierten alicyclischen oder aromatischen Sechsring bilden; mit der Massgabe, dass im Falle R in der Bedeutung tert. Butyl vorliegt, mindestens einer der Substituenten R_1 und R_3 Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen oder R_2 Wasserstoff oder Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen oder mindestens einer der Substituenten R_4 , R_5 und R_6 Alkyl mit 5-8 Kohlenstoffatomen bedeuten; X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom; Z die ganzen Zahlen 0 oder 1 bedeuten, die gestrichelten Bindungen hydriert sein können,

und Salze von solchen Verbindungen, die basischen Charakter aufweisen,

809822/0751

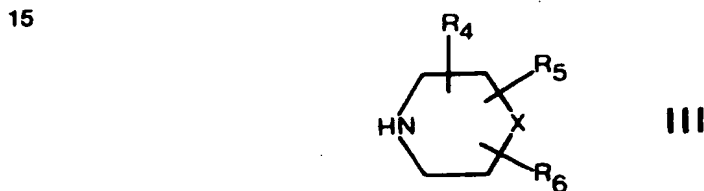
1 dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein Halogenid der Formel



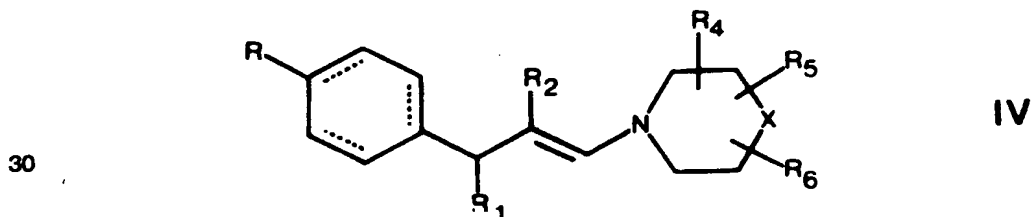
10 worin R, R₁, R₂, R₃ und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und Y Chlor, Brom oder Jod bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel



20 worin R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt, oder

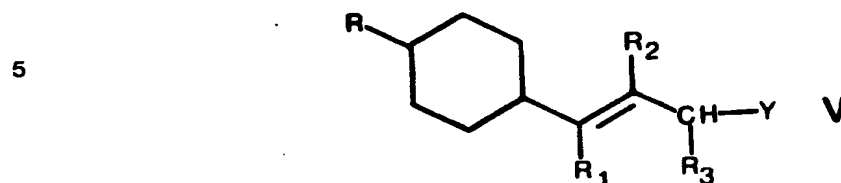
25 b) in einer Verbindung der Formel



35 worin R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ und X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, die aliphatische Doppelbindung katalytisch hydriert oder mit Ameisensäure reduziert,

809822/0751

1 c) eine Verbindung der Formel

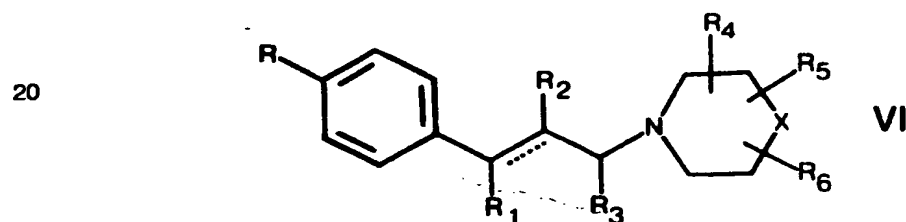


10

worin R, R₁, R₂, R₃ und Y die in Formel II
angegebene Bedeutung besitzen,
mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt, oder

15

d) eine Verbindung der Formel

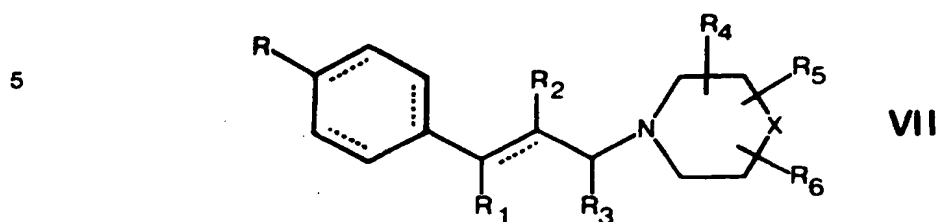


25

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X und
die gestrichelte Bindung die in Formel I
angegebene Bedeutung besitzen,
30 katalytisch hydriert, oder

35

1 e) eine Verbindung der Formel

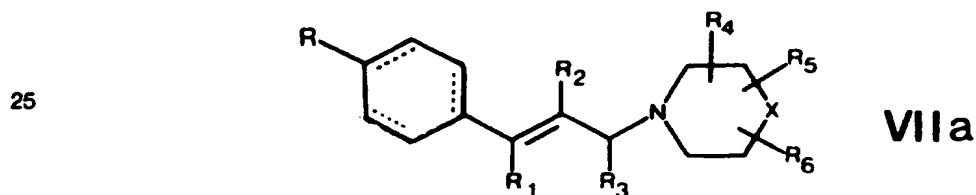


10

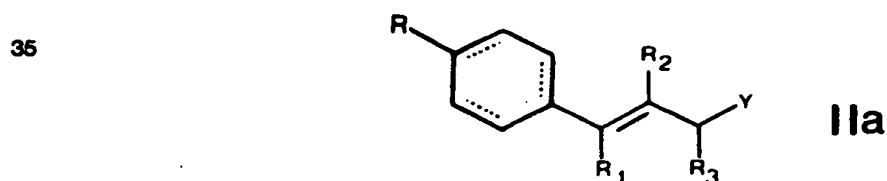
worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,

15 mit Wasserstoffperoxid oder Persäuren behandelt, oder
f) eine Verbindung der Formel I, die basischen Charakter besitzt, mit einer Säure in an sich bekannter Weise in ein Salz überführt.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1a zur Herstellung einer Verbindung der Formel

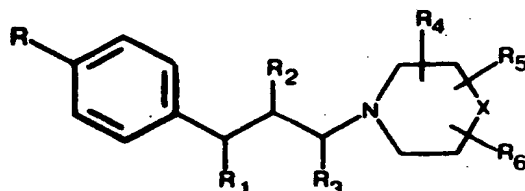


30 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



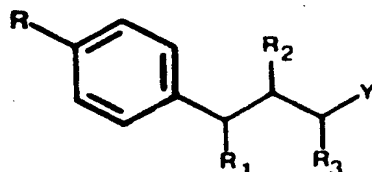
1 worin R, R₁, R₂, R₃ und Y die in Formel II
angegebene Bedeutung besitzen,
in Diäthyläther bei einer Temperatur zwischen 0°C und der
Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches umgesetzt.

5 3. Verfahren nach Anspruch 1a zur Herstellung einer Ver-
bindung der Formel



VIIb

15 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die
in Formel I angegebene Bedeutung haben,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



IIb

25 worin R, R₁, R₂, R₃ und Y die in Formel II
angegebene Bedeutung besitzen,
in Äthylenglykol oder Glycerin in einem Temperaturbereich
zwischen 50°C und 150°C umgesetzt.

30 4. Verfahren nach Anspruch 1b, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel IV in Anspruch 1 in Gegen-
wart von Palladium auf Kohle in einem inerten Lösungsmittel,
vorzugsweise Toluol, zwischen 0°C und 50°C hydriert.

35 5. Verfahren nach Anspruch 1b, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel IV mit Ameisensäure bei
einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise 50°C bis

1 70°C, mit Ameisensäure behandelt.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel V in Anspruch 1 mit einer
5 Verbindung der Formel III in Anspruch 1 umsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 1d, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel VI in Anspruch 1 in Wasser
oder Alkohol und in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent
10 Säure, vorzugsweise Salzsäure, und Platin oder Palladium
hydriert.

8. Verfahren nach Anspruch 1d, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel VI in Anspruch 1 in Eis-
essig unter Zusatz von Perchlorsäure in Gegenwart von Platin
15 hydriert.

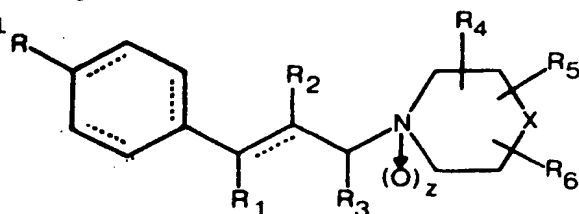
9. Verfahren nach Anspruch 1e, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel VII,a in Anspruch 2 oder
20 VII,b in Anspruch 3 in einem niederen Alkohol, vorzugsweise
Methanol, Äthanol oder Isopropanol, zwischen 0°C und 50°C,
vorzugsweise bei 40°C, mit Wasserstoffperoxyd behandelt.

10. Verfahren nach Anspruch 1e, dadurch gekennzeichnet,
25 dass man eine Verbindung der Formel VII,b in Anspruch 3 mit
einer Persäure oder Wasserstoffperoxyd in der der Persäure ent-
sprechenden Säure oder dem der Persäure entsprechenden Säure-
anhydrid zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei 40°C, be-
handelt.

30

11. Fungizides Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass es
eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der allge-
meinen Formel

35



809822/0751

1 worin R Alkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen,
Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, mono-
nieder Alkyl substituiertes Cycloalkyl mit
4-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit
5 4-12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Aryl-
nieder-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen;
R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff oder Alkyl
mit 1-8 Kohlenstoffatomen; R₄, R₅ und
R₆ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8
10 Kohlenstoffatomen sind, wobei zwei der
Substituenten R₄, R₅ und R₆ jeweils mit
dem gleichen Kohlenstoffatom verknüpft
sein können oder zusammen einen ankon-
densierten alicyclischen oder aromatischen
15 Sechsring bilden; mit der Massgabe, dass
im Falle R in der Bedeutung tert. Butyl
vorliegt, mindestens einer der Sub-
stituenten R₁ und R₃ Alkyl mit 2-8
Kohlenstoffatomen oder R₂ Wasserstoff
20 oder Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen
oder mindestens einer der Substituenten
R₄, R₅ und R₆ Alkyl mit 5-8 Kohlenstoff-
atomen bedeuten; X eine Methylengruppe
oder ein Sauerstoffatom; Z die ganzen
25 Zahlen 0 oder 1 bedeuten, die ge-
strichelten Bindungen hydriert sein
können,
oder Salze von solchen Verbindungen, die basischen Charakter
aufweisen, und inertes Trägermaterial enthält.

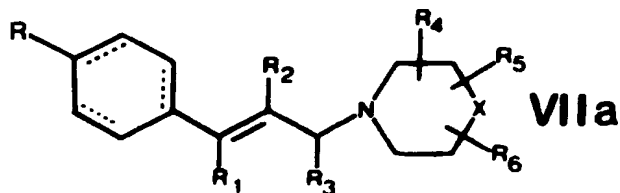
30

12. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung
der Formel

35

1

5



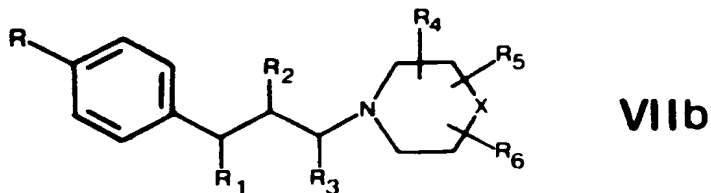
10

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

15

13. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel

20

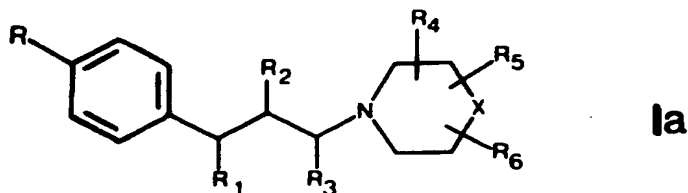


25

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

30

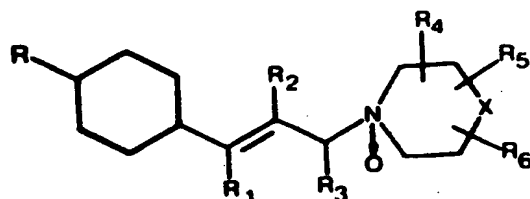
14. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



35

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

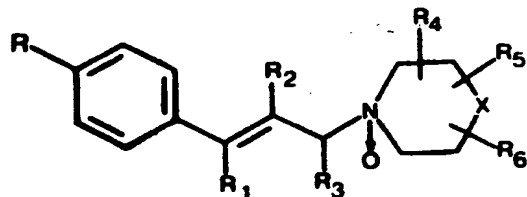
15. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



Ib

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

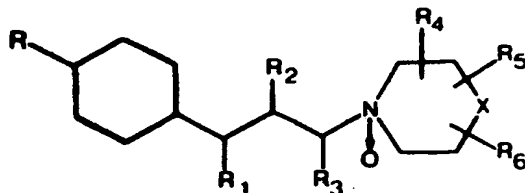
16. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



Ic

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, enthält.

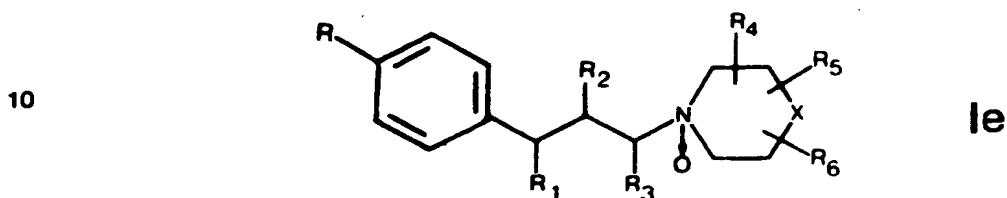
17. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung der Formel



Id

1 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die
in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,
enthält.

5 18. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es eine wirksame Menge von mindestens einer Verbindung
der Formel



15 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die
in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,
enthält.

20 19. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
enthält.

25 20. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
piperidin enthält.

21. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
morpholin enthält.

30 22. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3,5-dimethyl-
piperidin enthält.

35 23. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
enthält.

- 1 24. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
piperidin enthält.
- 5 25. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3,5-di-
methyl-piperidin enthält.
- 10 26. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-2,6-di-
methyl-morpholin enthält.
- 15 27. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin
enthält.
- 20 28. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-3-methyl-
piperidin enthält.
- 25 29. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-3,5-di-
methyl-piperidin enthält.
- 30 30. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-2,6-di-
methyl-morpholin enthält.
- 35 31. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-
piperidin enthält.
- 35 32. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-3-
methyl-piperidin enthält.

- 1 33. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-3,5-
dimethyl-piperidin enthält.
- 5 34. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-2,6-
dimethyl-morpholin enthält.
- 10 35. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-
piperidin enthält.
- 15 36. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3-
methyl-piperidin enthält.
- 20 37. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-
dimethyl-piperidin enthält.
- 25 38. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-2,6-
dimethyl-morpholin enthält.
- 30 39. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-piperidin
enthält.
- 35 40. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3-methyl-
piperidin enthält.
41. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3,5-di-
methyl-piperidin enthält.

- 1 42. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-2,6-di-
methyl-morpholin enthält.
- 5 43. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
enthält.
- 10 44. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
piperidin enthält.
- 15 45. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
enthält.
- 20 46. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
morpholin enthält.
- 25 47. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
morpholin enthält.
- 30 48. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
piperidin enthält.
- 35 49. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
3-methyl-piperidin enthält.
50. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
piperidin enthält.

- 1 51. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
3-methyl-piperidin enthält.
- 5 52. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-(3-p-Biphenylyl-2-methyl-propyl)-piperidin enthält.
- 10 53. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-(3-p-Biphenylyl-2-methyl-propyl)-3-methyl-piperidin
enthält.
- 15 54. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propyl]-piperidin
enthält.
- 20 55. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propyl]-3-methyl-
piperidin enthält.
- 25 56. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-piperidin
enthält.
- 30 57. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-3-methyl-
piperidin enthält.
- 35 58. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-piperidin enthält.
59. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-3-methyl-piperidin
enthält.
60. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperi-
din enthält.

- 1 61. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-piperidin enthält.
- 5 62. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-2,6-dimethyl-morpholin enthält.
- 10 63. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
piperidin enthält.
- 15 64. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
2,6-dimethyl-morpholin enthält.
- 20 65. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-2,6-dimethyl-morpholin enthält.
- 25 66. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-piperidin enthält.
- 30 67. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
piperidin enthält.
- 35 68. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
3-methyl-piperidin enthält.
69. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
2,6-dimethyl-morpholin enthält.

1 70. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-2-
propenyl}-3,5-dimethyl-piperidin enthält.

5 71. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-
propyl}-3,5-dimethyl-piperidin enthält.

10 72. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-
methyl-propyl}-piperidin enthält.

15 73. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-
methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin enthält.

20 74. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-piperidin enthält.

25 75. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-3,5-dimethyl-piperidin enthält.

25 76. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-2,6-dimethyl-morpholin enthält.

30 77. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-
methyl-propyl}-piperidin enthält.

35 78. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-
methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin enthält.

1 79. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
piperidin enthält.

5 80. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
3,5-dimethyl-piperidin enthält.

10 81. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
2,6-dimethyl-morpholin enthält.

15 82. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-3-äthyl-piperidin
enthält.

20 83. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
morpholin enthält.

25 84. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 1-[3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin ent-
hält.

30 85. Mittel gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass es 4-[3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
morpholin enthält.

35 86. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäss einem
der Ansprüche 11 bis 85, dadurch gekennzeichnet, dass man eine
in den Ansprüchen 11-85 definierte Verbindung in geeigneten
Mengen mit inertem Trägermaterial vermischt.

35 87. Verwendung eines Mittels gemäss den Ansprüche 11-85
zur Bekämpfung von Pflanzenfundi.

1

88. Verfahren zur Bekämpfung von Pflanzenfünghi, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Mittel gemäss den Ansprüche 11 bis 85 auf die zu schützenden Gegenstände in wirksamen Mengen appliziert.

5

10

15

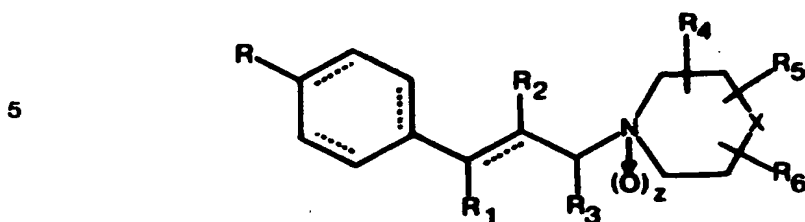
20

25

30

35

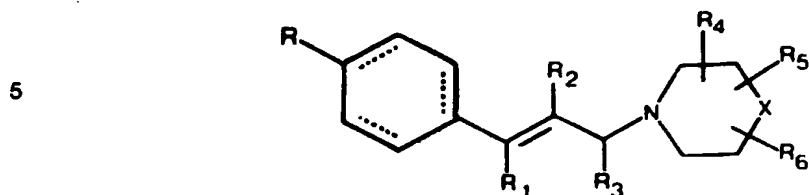
1 89. Verbindungen der allgemeinen Formel



10 worin R Alkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, mono-
nieder Alkyl substituiertes Cycloalkyl mit
15 4-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Aryl-
nieder-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen;
R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff oder Alkyl
mit 1-8 Kohlenstoffatomen; R₄, R₅ und
R₆ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8
20 Kohlenstoffatomen sind, wobei zwei der
Substituenten R₄, R₅ und R₆ jeweils mit
dem gleichen Kohlenstoffatom verknüpft
sein können oder zusammen einen ankon-
densierten alicyclischen oder aromatischen
25 Sechsring bilden; mit der Massgabe, dass
im Falle R in der Bedeutung tert. Butyl
vorliegt, mindestens einer der Sub-
stituenten R₁ und R₃ Alkyl mit 2-8
Kohlenstoffatomen oder R₂ Wasserstoff
oder Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen
30 oder mindestens einer der Substituenten
R₄, R₅ und R₆ Alkyl mit 5-8 Kohlenstoff-
atomen bedeuten; X eine Methylengruppe
oder ein Sauerstoffatom; Z die ganzen
Zahlen 0 oder 1 bedeuten, die ge-
35 strichelten Bindungen hydriert sein
können,
und Salze von solchen Verbindungen, die basischen Charakter
aufweisen.

809822/0751

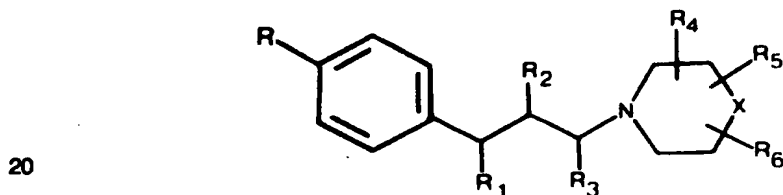
1 90. Verbindungen der allgemeinen Formel



VIIa

10 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

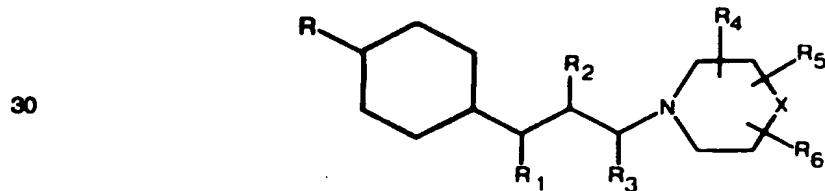
15 91. Verbindungen der allgemeinen Formel



VIIb

25 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

30 92. Verbindungen der allgemeinen Formel



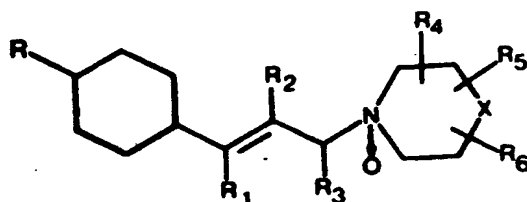
Ia

35 worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

1

93. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



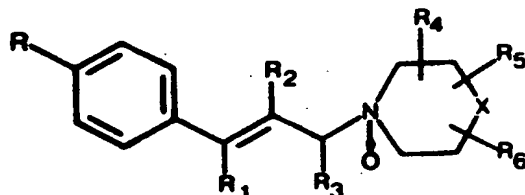
Ib

10

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

94. Verbindungen der allgemeinen Formel

15



Ic

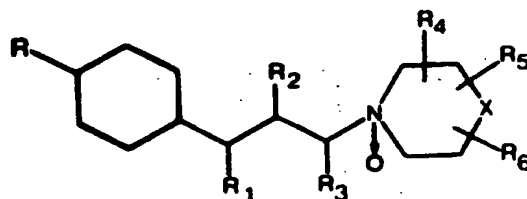
20

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

25

95. Verbindungen der allgemeinen Formel

30



Id

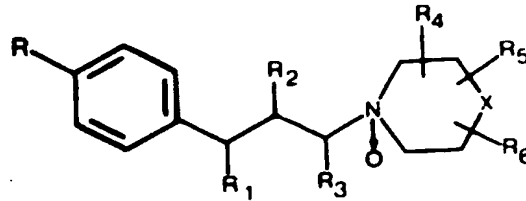
35

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

1

96. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



le

10

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X die
in Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

15

20

25

30

35

- 1 97. 1-[3-p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
98. 1-[3-p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
piperidin
- 5 99. 4-[3-p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-di-
methyl-morpholin
100. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3,5-di-
10 methyl-piperidin
101. 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-
piperidin
- 15 102. 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3-
methyl-piperidin
103. 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3,5-
dimethyl-piperidin
- 20 104. 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-2,6-
dimethyl-morpholin
105. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-
25 piperidin
106. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-3-
methyl-piperidin
- 30 107. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-3,5-
dimethyl-piperidin
108. 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-2,6-
dimethyl-morpholin
- 35 109. 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-
piperidin

809822/0751

- 1 110. 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-
 3-methyl-piperidin
- 5 111. 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-
 3,5-dimethyl-piperidin
112. 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-
 2,6-dimethyl-morpholin
- 10 113. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-
 piperidin
114. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-
 3-methyl-piperidin
- 15 115. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-
 3,5-dimethyl-piperidin
116. 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-
20 2,6-dimethyl-morpholin
117. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-
 piperidin
- 25 118. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3-
 methyl-piperidin
119. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3,5-
 dimethyl-piperidin
- 30 120. 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-2,6-
 dimethyl-morpholin
121. 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
- 35 122. 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
 piperidin

809822/0751

- 1 123. 1-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
124. 4-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-di-
methyl-morpholin
- 5 125. 4-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-di-
methyl-morpholin
126. 1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
10 propyl}-piperidin
127. 1-{3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-3-methyl-piperidin
- 15 128. 1-{3-[p-(1,1-Diethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-piperidin
129. 1-{3-[p-(1,1-Diethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-3-methyl-piperidin
- 20 130. 1-(3-p-Biphenyl-2-methyl-propyl)-piperidin
131. 1-(3-p-Biphenyl-2-methyl-propyl)-3-methyl-piper-
idin
- 25 132. 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-ethyl-propyl]-piperidin
133. 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-ethyl-propyl]-3-methyl-
piperidin
- 30 134. 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-piperidin
135. 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-3-methyl-
piperidin
- 35 136. 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-piperidin

2752096

- 1 137. 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-3-methyl-piperidin
138. 1-[3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-
piperidin
- 5 139. 1-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl]-piperidin
140. 4-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
10 propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
141. 1-[3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl]-piperidin
- 15 142. 4-[3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
143. 4-[3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-
methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
- 20 144. 1-[3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-
methyl-propyl]-piperidin
145. 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-
25 propyl]-piperidin
146. 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl]-3-methyl-piperidin
- 30 147. 4-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl]-2,6-dimethyl-morpholin
148. 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-
2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin
- 35 149. 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-
propyl]-3,5-dimethyl-piperidin

809822/0751

- 1 150. 1-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-
2-methyl-propyl}-piperidin
- 5 151. 4-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-
2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
152. 1-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-piperidin
- 10 153. 1-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-3,5-dimethyl-piperidin
154. 4-{3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
- 15 155. 1-{3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-
2-methyl-propyl}-piperidin
156. 4-{3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-
20 2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
157. 1-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-piperidin
- 25 158. 1-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-3,5-dimethyl-piperidin
159. 4-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-
propyl}-2,6-dimethyl-morpholin
- 30 160. 1-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-3-äthyl-piper-
idin
161. 4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
35 morpholin
162. 1-[3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin

2752096

1 163. 4-[3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-
dimethyl-morpholin

5 164. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-
piperidin-1-oxid.

10

15

20

25

30

35

809822/0751

Patentanwälte
Dr. Franz Lederer
Dipl.-Ing. Rolf F. Meyer
8000 München 80
Lucile-Grahn-Str. 22, Tel. (089) 472947

- 29 -

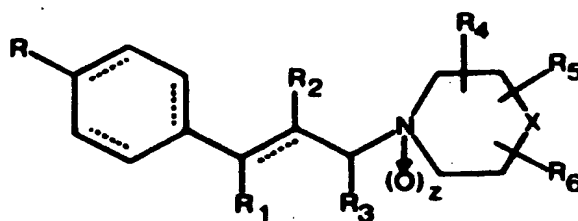
22. Nov. 1977
2752096

RAN 6103/6-02

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Heterocyclische Verbindungen

Die Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R Alkyl mit 4-12 Kohlenstoffatomen,
Cycloalkyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, mono-
nieder Alkyl substituiertes Cycloalkyl mit
4-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit
4-12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Aryl-
nieder-alkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen;

809822/0751

Hof/10.10.1977

- 1 R_1 , R_2 und R_3 Wasserstoff oder Alkyl
 mit 1-8 Kohlenstoffatomen; R_4 , R_5 und
 R_6 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-8
5 Kohlenstoffatomen sind, wobei zwei der
 Substituenten R_4 , R_5 und R_6 jeweils mit
 dem gleichen Kohlenstoffatom verknüpft
 sein können oder zusammen einen ankon-
 densierten alicyclischen oder aromatischen
10 Sechsring bilden; mit der Massgabe, dass
 im Falle R in der Bedeutung tert. Butyl
 vorliegt, mindestens einer der Sub-
 stituenten R_1 und R_3 Alkyl mit 2-8
 Kohlenstoffatomen oder R_2 Wasserstoff
 oder Alkyl mit 2-8 Kohlenstoffatomen
15 oder mindestens einer der Substituenten
 R_4 , R_5 und R_6 Alkyl mit 5-8 Kohlenstoff-
 atomen bedeuten; X eine Methylengruppe
 oder ein Sauerstoffatom; Z die ganzen
 Zahlen 0 oder 1 bedeuten, die ge-
20 strichelten Bindungen hydriert sein
 können,
 und Salze von solchen Verbindungen, die basischen Charakter
 aufweisen.
- 25 Soweit nicht anders angegeben umfasst der Ausdruck
 "nieder Alkyl" Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie
 Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert.-
 Butyl.
- 30 Alkylreste mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen sind gerad-
 kettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste wie beispiels-
 weise Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Neopentyl, 1,1-Dimethyl-
 propyl, 1,1-Dimethylpentyl, 1,1-Diäthylpropyl, 1,1-Dimethyl-
 butyl, 1-Isopropyl-3-methyl-but-1-yl, 1-Aethyl-1-methyl-butyl
35 und Dodecyl. Der Ausdruck Cycloalkylalkyl umfasst insbesondere
 auch solche Reste, in welchen der Alkylteil verzweigt ist.

1 Der Ausdruck Aryl-nieder Alkyl umfasst sowohl im Aryl-
ring mono- oder di-nieder Alkyl als auch im nieder Alkylteil
mono- oder di nieder Alkyl substituierte Reste wie beispiels-
weise Benzyl, Phenyläther, nieder Alkyl substituiertes Benzyl,
5 wie Methylbenzyl, Dimethylbenzyl oder Naphtylmethyl oder wie
beispielsweise 2-Phenyl-propan-2-yl oder 1-phenyl-1-äthyl.

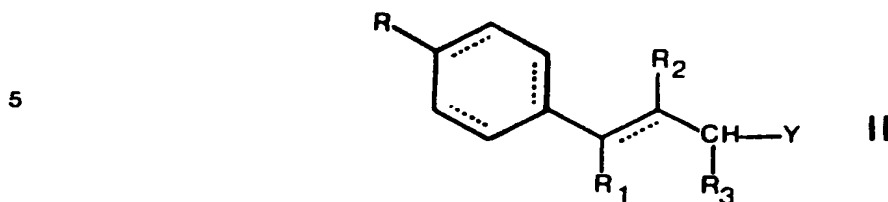
Verbindungen der Formel I, soweit diese basischen Charakter
aufweisen, bilden Salze mit organischen und anorganischen
10 Säuren. Als Salze für die Verbindungen der Formel (I) kommen
insbesondere Salze mit physiologisch verträglichen Säuren in
Frage. Hierzu gehören vorzugsweise die Halogenwasserstoff-
säuren, wie z.B. die Chlorwasserstoffsäure und die Bromwasser-
stoffsäure, ferner Phosphorsäure, Salpetersäure, ausserdem
15 mono- und bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren,
wie z.B. Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure,
Weinsäure, Zitronensäure, Salizylsäure, Sorbinsäure und Milch-
säure, und schliesslich Sulfonsäuren, wie die 1,5-Naphtalin
disulfonsäure. Die Herstellung von derartigen Salzen erfolgt
20 in an sich bekannter Weise.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Her-
stellung von Verbindungen der Formel I, fungicide Mittel,
welche diese Verbindungen enthalten, Verfahren zur Herstellung
25 dieser Mittel und zu deren Verwendung, sowie die Verwendung
dieser Mittel.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel
I ist dadurch gekennzeichnet, dass man
30

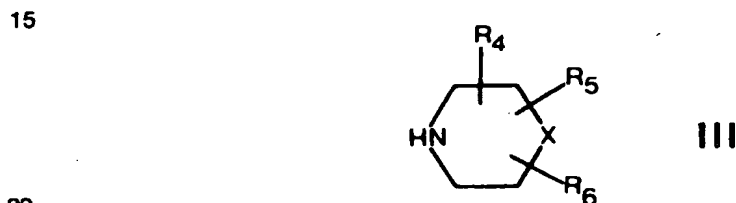
35

1 a) ein Halogenid der Formel



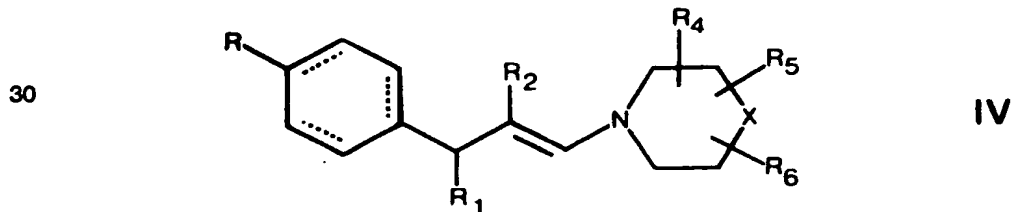
10 worin R, R₁, R₂, R₃ und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und Y Chlor, Brom oder Jod bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel



worin R₄, R₅, R₆ und X, die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, umsetzt, oder

25 b) in einer Verbindung der Formel



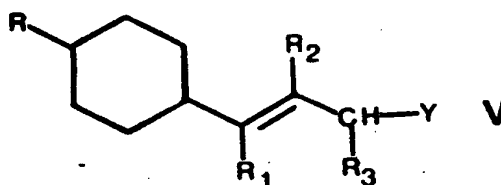
35 worin R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ und X und die gestrichelten Bindungen die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen,

1 die aliphatische Doppelbindung katalytisch hydriert oder mit Ameisensäure reduziert,

c) eine Verbindung der Formel

5

10



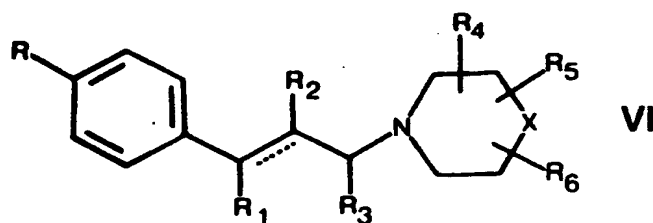
15

worin R, R₁, R₂, R₃ und Y die in Formel II angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt, oder

d) eine Verbindung der Formel

20

25

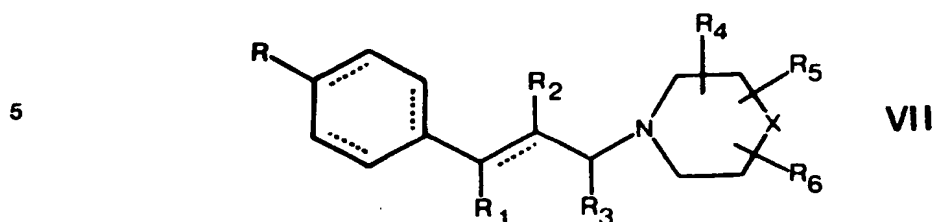


30

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X und die gestrichelte Bindung die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, katalytisch hydriert, oder

35

1 e) eine Verbindung der Formel



10

worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und X und
die gestrichelten Bindungen die in Formel I
angegebene Bedeutung besitzen,
15 mit Wasserstoffperoxid oder Persäuren behandelt, oder

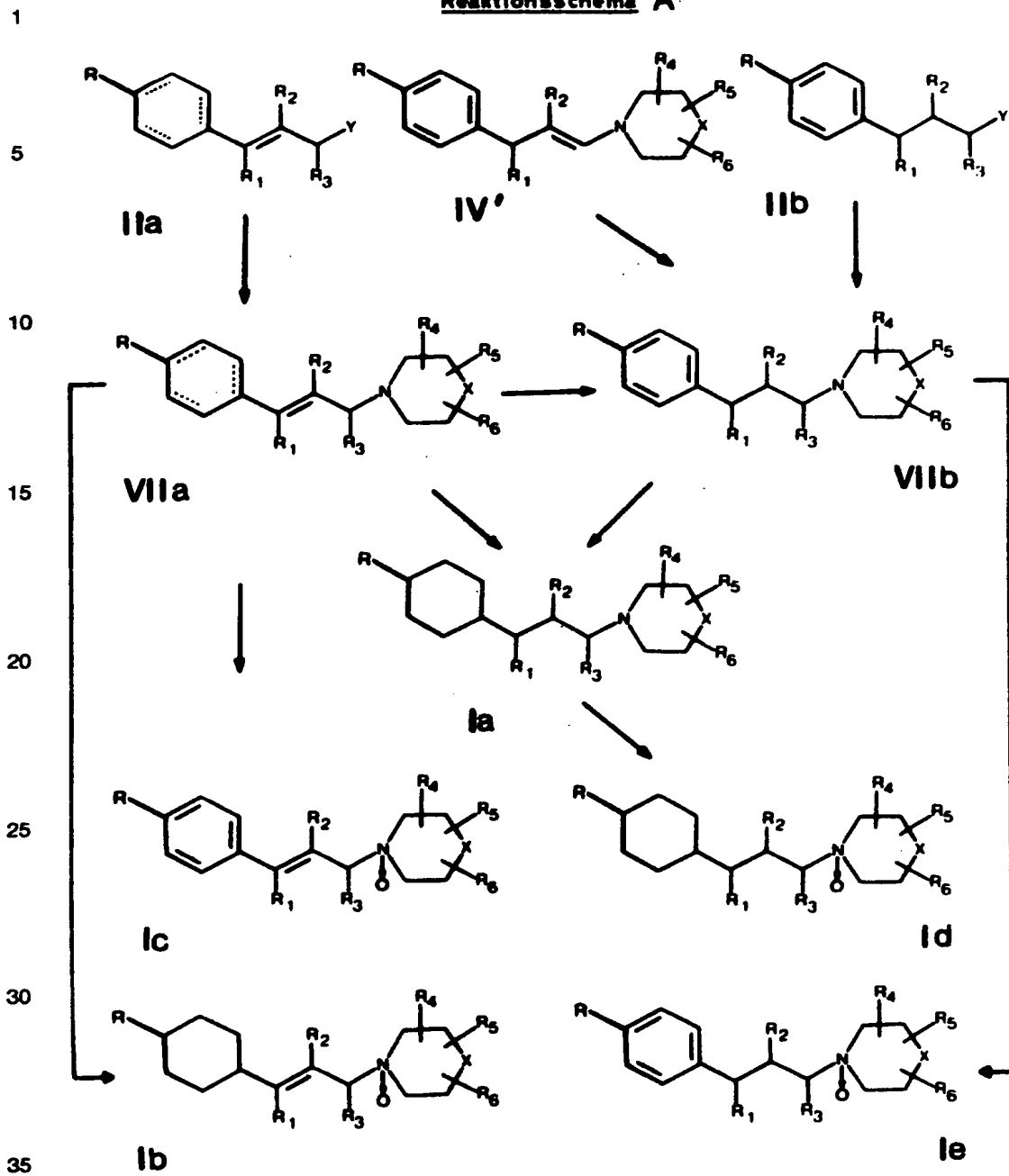
f) eine Verbindung der Formel I, die basischen Charakter
besitzt, mit einer Säure in an sich bekannter Weise in ein
Salz überführt.

20

Die nachstehend angegebenen römischen Ziffern beziehen
sich auf die vorstehend angegebenen Strukturformeln und/oder
auf die im nachstehenden Reaktionsschema angegebenen Struktur-
formeln und/oder auf die bei der nachstehenden Beschreibung
25 der Herstellung der Ausgangsmaterialien angegebenen Struktur-
formeln. In den beiden Reaktionsschemata A und B sind die im
Text angegebenen Formeln teilweise aufgeschlüsselt. So umfasst
beispielsweise die auf Seite 1 angegebene Formel I alle im
Reaktionsschema A angegebenen Formeln mit Ausnahme der
30 Formeln II,a, II,b und IV. In den Reaktionsschemata A und B be-
sitzen die Symbole R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X und die ge-
strichelten Bindungen die in Formel I und Y die in Formel II
angegebenen Bedeutungen. Im Reaktionsschema B bedeutet Et den
Aethylrest und Ac den Acetylrest.

35

Reaktionsschema A



1



15

20

25

30

35

1 Gemäss Verfahrensvariante a) wird ein Halogenid der Formel
II mit einem Amin der Formel III in einem inerten Lösungsmittel,
vorzugsweise in einem Aether wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran
oder Dioxan in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triäthyl-
5 amin oder einem Ueberschuss an Amin der Formel III umgesetzt.

 Dient ein Halogenid der Formel II,a als Ausgangsmaterial,
so wird vorzugsweise als Lösungsmittel Diäthyläther verwendet.
Als Reaktionstemperatur eignet sich besonders ein Intervall
10 zwischen 0°C und Rückflusstemperatur. Bevorzugt ist die Siede-
temperatur des Reaktionsgemisches.

 Wird die Alkylierung des Amins mit einer Verbindung der
Formel II,b durchgeführt, so sind als inerte Lösungsmittel
15 höher siedende Alkohole bevorzugt. Besonders bevorzugt sind
Aethylenglykol oder Glycerin. Das Gemisch wird vorzugsweise
in einem Temperaturbereich zwischen 50°C und 150°C zur Reak-
tion gebracht. Besonders bevorzugt ist als Lösungsmittel
Aethylenglykol und eine Temperatur von 100-110°C.

20 Gemäss Verfahrensvariante b) wird eine Verbindung der
Formel IV katalytisch hydriert oder mit Ameisensäure reduziert.
Als Katalysatoren eignen sich besonders Edelmetallkatalysatoren
wie beispielsweise Platin, Palladium - gegebenenfalls auf Kohle
25 niedergeschlagen - sowie Raney-Nickel. Bevorzugt ist Palladium
auf Kohle.

Geeignete inerte Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie
Benzol, Toluol oder Xylol sowie Alkohole wie Methanol oder
Aethanol. Bevorzugt ist Toluol. Als Reaktionstemperatur wird
30 vorteilhaft ein Intervall zwischen 0°C und 50°C, bevorzugt Raum-
temperatur gewählt.

Die Reduktion des Enamins mit Ameisensäure wird vorzugsweise
in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt. Zum Enamin
wird bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C, vorzugsweise 50-
35 70°C, die Ameisensäure, notwendigenfalls unter Kühlung, zuge-
tropft.

1 Gemäss Verfahrensvariante c) wird eine Verbindung der
Formel V unter den vorstehend für Verfahrensvariante a) be-
schriebenen Bedingungen mit einer Verbindung der Formel III
umgesetzt.

5 Gemäss Verfahrensvariante d) wird eine Verbindung der
Formel VI katalytisch hydriert. Als Katalysator dient vorzugs-
weise Platin oder Palladium, wobei als Lösungsmittel Wasser
oder Alkohol zur Verwendung gelangt. Um eine mögliche Hydrogeno-
lyse zu vermeiden, wird dem Reaktionsgemisch mindestens ein
10 Äquivalent Säure, vorzugsweise Salzsäure, zugesetzt.
Wird eine Perhydrierung angestrebt, so wird als Katalysator
Platin in Eisessig unter Zusatz von Perchlorsäure verwendet.
Unter diesen Bedingungen wird der aromatische Rest durchhydriert.

15 Gemäss Verfahrensvariante e) wird eine Verbindung der
Formel VII mit Wasserstoffperoxyd oder einer Persäure behandelt.
Wenn eine Verbindung der Formel I,a, VII,a oder VII,b (vgl.
Reaktionsschema A) als Ausgangsmaterial dient, wird diese Reak-
tion mit Wasserstoffperoxyd durchgeführt. Als Lösungsmittel
20 dienen in diesem Fall Alkohole wie Methanol, Aethanol oder
Isopropanol, wobei letzterer bevorzugt ist. Bevorzugte Reaktions-
temperaturen liegen zwischen 0° und 50°C, besonders bevorzugt
bei 40°C.

25 Dient eine Verbindung der Formel I,a oder VII,b als Ausgangs-
material, so wird die Reaktion vorzugsweise mit Persäuren wie
beispielsweise Peressigsäure, Perbenzoesäure, Metachlorperbenzoe-
säure, Peradipinsäure usw. oder mit Wasserstoffperoxyd in den
entsprechenden Säuren oder Säureanhydriden durchgeführt. Als
30 Lösungsmittel für die Persäuren dienen vorzugsweise halogenierte
Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Aethylen-
chlorid. Als Reaktionstemperaturen eignen sich die gleichen wie
vorstehend für die Reaktion mit Wasserstoffperoxyd beschrieben.

35

1 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I
sind solche worin R in der Bedeutung 1,1-Dimethylpropyl vor-
liegt. Eine weitere Gruppe von bevorzugten Verbindungen der
Formel I sind solche, worin R den Phenylrest bedeutet.

5 Bevorzugte Verfahrensendprodukte sind:

1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
10 piperidin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3,5-dimethyl-
piperidin
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-
morpholin
15 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-piperidin
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-
piperidin
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-3,5-di-
methyl-piperidin
20 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-2,6-di-
methyl-morpholin
4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl-2,6-
dimethyl-morpholin
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin
25 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-3-methyl-
piperidin
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-3,5-
dimethyl-piperidin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-
30 piperidin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3-
methyl-piperidin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-
dimethyl-piperidin
35 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-2,6-
dimethyl-morpholin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-piperidin

- 1 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3-methyl-
piperidin
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-3,5-
dimethyl-piperidin
5 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-2,6-
dimethyl-morpholin
1-[3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-3-
methyl-piperidin
1-[3-[p-1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-3-
10 methyl-piperidin
1-[3-[p-1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
piperidin
4-[3-(4-Biphenylyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-mor-
pholin
15 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
piperidin
1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
3-methyl-piperidin
1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
20 3,5-dimethyl-piperidin
4-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
2,6-dimethyl-morpholin
1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-2-
propenyl)-3,5-dimethyl-piperidin
25 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-pro-
pyl)-3,5-dimethyl-piperidin
1-[3[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-
methyl-propyl)-piperidin
4-[3[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-
30 methyl-propyl)-2,6-dimethyl-morpholin
1-[3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
piperidin
1-[3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
3,5-dimethyl-piperidin
35 4-[3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-
2,6-dimethyl-morpholin

- 12 -
41

2752096

1 Die Ausgangsmaterialien der Formeln II, IV, V, VI und
VII sind teilweise neu.

5 Die Verbindungen der Formeln VI und VII werden durch
Alkylierung eines Amins der Formel III mit einem Halogenid der
Formeln II oder V hergestellt. Diese Alkylierung erfolgt gemäss
Verfahrensvariante a), die vorstehend beschrieben ist. Die
Halogenide können aus dem entsprechenden Alkohol der Formel

10

15

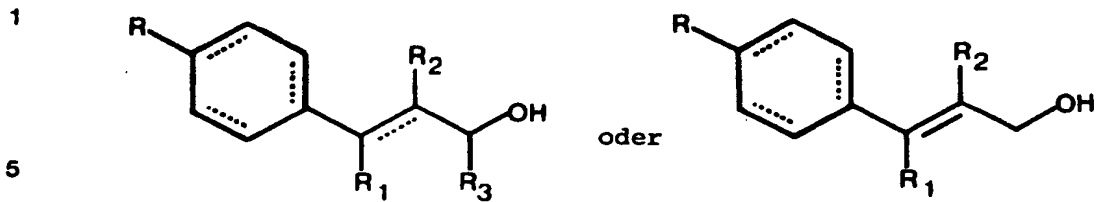
20

25

30

35

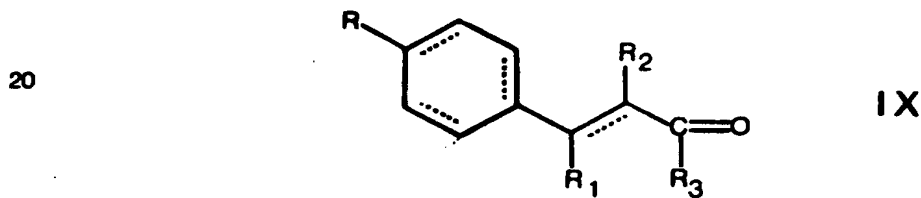
809822/0751



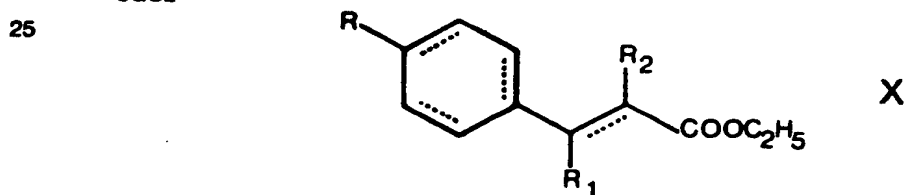
VIII

VIII d

10 mit einem Phosphorhalogenid wie beispielsweise Phosphortri-
bromid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentabromid oder Phosphor-
pentachlorid mit oder ohne Zusatz einer tertiären Base in an
sich bekannter Weise hergestellt werden.
Der Alkohol der Formel VIII oder VIII,d wird aus einer Ver-
15 bindung der Formel



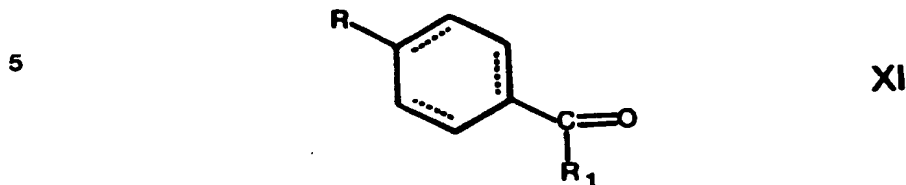
oder



30

35 durch Reduktion mit einem geeigneten komplexen Hydrid in an
sich bekannter Weise erhalten. Geeignete komplexe Hydride zur
Reduktion einer Verbindung der Formel IX sind beispielsweise
Borhydride wie Natriumborhydrid oder Alanate wie Lithiumalumi-

1 niumhydrid. Zur Reduktion einer Verbindung der Formel X ist
Lithiumaluminiumhydrid geeignet. Die Verbindungen der Formeln
IX und X werden aus dem Aldehyd bzw. Keton der Formel



10 durch eine Wittig-, Horner- oder Reformatzky-Reaktion gewonnen
(vgl. Reaktionsschema B).

15 Als Beispiel für die Wittig- und die Horner-Reaktion wird
auf Synthesis (1974), Seite 122ff verwiesen. In dieser Litera-
turstelle ist auch die einschlägige Sekundärliteratur zitiert.
Beispiele für die Reformatzky-Reaktion sind in Bull. Soc. Chim.
France (1961), Seite 2145ff beschrieben. In dieser Literatur-
stelle ist auch eine ausführliche Bibliographie zur Reformatzky-
Reaktion angegeben.

20 Zur Herstellung einer Verbindung der Formel IX,a, worin
 R_2 und R_3 Alkyl oder R_2 Alkyl und R_3 Wasserstoff bedeuten,
wird der Aldehyd der Formel XII mit dem Keton bzw. Aldehyd der
Formel XVI im Sinne einer an sich bekannten Claisen-Schmidt-
25 Kondensation umgesetzt. Einschlägige Literatur ist in "Namen-
reaktionen der organischen Chemie", Dr. Alfred Hüthig Verlag
GmbH, Heidelberg 1961, Seite 94, angegeben.

30 Eine Verbindung der Formel IX,c wird aus einer Verbindung
der Formel XIII durch Verseifung in an sich bekannter Weise ge-
wonnen. Die Reaktion wird beispielsweise wie in Bull. Soc. Chim.
France (1961), Seite 1194ff beschrieben, durchgeführt. Die Ver-
bindung der Formel XIII wird aus den Verbindungen XV und XIV
durch Friedel-Crafts-Reaktion ebenfalls in an sich bekannter
35 Weise hergestellt. Es kann beispielsweise diese Friedel-Crafts-
Reaktion in Analogie zu den Beispielen, die in der vorstehend
genannten Literaturstelle angegeben sind, durchgeführt werden.

1 Eine Verbindung der Formel VIII,d wird zu einer Verbindung
der Formel IX,b in an sich bekannter Weise oxydiert. Beispiels-
weise können die in J. Org. Chem. 39, 3304 (1974) beschriebenen
Methoden zur Anwendung gelangen.

5 Die Verbindung der Formel IX,b oder IX,c kann in an sich
bekannter Weise mittels Grignard-Reaktion in die Verbindung
der Formel VIII,b oder VIII,c übergeführt werden. Liegt R_3 in
Verbindung IX,a in der Bedeutung Wasserstoff vor, so wird mittels
10 Grignard-Reaktion ebenfalls die Verbindung VIII,b erhalten,
worin R_3 von Wasserstoff verschieden ist. Bezüglich der Grignard-
Reaktion wird auf die Monographie "Grignard Reactions of
Nonmetallic Substrates", Verlag Prentice-Hall Inc., New York
1954, verwiesen.

15 Eine Verbindung der Formel IX,a, IX,b, VIIId und VIII,b
wird in eine Verbindung der Formel IX,c und VIII,c in an sich be-
kannter Weise übergeführt, indem man das Ausgangsmaterial in
einem Alkohol, vorzugsweise Methanol oder Aethanol, gegebenen-
20 falls unter Zusatz von Wasser und wasserlöslichen anorganischen
Basen wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat oder
Calciumhydroxid, löst und in Gegenwart von Palladiumkohle bei
Raumtemperatur hydriert.

25 Die Verbindung der Formel IV (vgl. Reaktionsschema B) wird
aus einem Aldehyd der Formel IX,c durch Umsetzung des Aldehyds
mit einer Verbindung der Formel III erhalten. Zu diesem Zweck
wird der Aldehyd mit einem Ueberschuss an sekundärem Amin der
Formel III versetzt und das Gemisch in Benzol oder Toluol unter
30 Rückfluss erhitzt, wobei das sich bildende Wasser azeotrop
abdestilliert wird (vgl. "Advances in Organic Chemistry", Vol.
4, pp. 9ff, Verlag Interscience Publishers, New York, London,
1963).

35 Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel IX,b und IX,c
im erfindungsgemässen Verfahren sind:

- 1 p-tert-Amyl- α , β -dimethyl-zimtaldehyd,
p-(α , α -Dimethyl-benzyl)- α , β -dimethyl-zimtaldehyd,
3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd,
3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd,
5 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd,
3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propionaldehyd,
3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-propionaldehyd,
10 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd,
3-p-Biphenyl-2-methyl-propionaldehyd,
3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-octyl-propionaldehyd,
3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd,
15 3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd
3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd,
20 3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-methyl-
propionaldehyd
3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd.

25

Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel II,a im er-
findungsgemässen Verfahren sind:

- 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1-methyl-allylbromid,
30 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-allylbromid,
3-(p-tert-Amyl-phenyl)-3-methyl-allylbromid,
3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2-dimethyl-allylbromid,
3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,3-dimethyl-allylbromid,
3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid,
35 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2,3-trimethyl-allylbromid,
3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid,
3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylbromid.

1 Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel II,b im er-
findungsgemässen Verfahren sind:

5 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1-methyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-3-methyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2-dimethyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,3-dimethyl-propylbromid
 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propylbromid
10 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-1,2,3-trimethyl-propylbromid
 3-(4-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propylbromid
 3-[p- α , α -Dimethyl-benzyl]-phenyl]-2,3-dimethyl-propyl-
bromid.

15 Bevorzugte Ausgangsmaterialien der Formel IV im er-
findungsgemässen Verfahren sind:

 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-1-propenyl]-piperidin
 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-1-propenyl]-3-methyl-
20 piperidin
 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-1-propenyl]-3,5-dime-
thyl-piperidin
 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-1-propenyl]-2,6-dime-
thyl-morpholin
25 1-[3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-1-propenyl]-
3-methyl-piperidin
 1-[3-[p-(1,1-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-1-propenyl]-
3-methyl-piperidin
 1-[3-[p-(1,1-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-1-pro-
30 penyl]-piperidin
 4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-1-propenyl]-2,6-dimethyl-
morpholin
 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-1-propenyl]-
piperidin
35 1-[3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-1-propenyl]-
3-methyl-piperidin

- 1 1-{3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-1-
propenyl}-3,5-dimethyl-piperidin
 4-{3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-1-
propenyl}-2,6-dimethyl-morpholin
5 1-{3-[p-1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-1-
propenyl}-piperidin
 1-{3-[p-1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-1-
propenyl}-3,5-dimethyl-piperidin
 4-{3-[p-1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-1-
10 propenyl}-2,6-dimethyl-morpholin

Die Isolierung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV
ist nicht erforderlich. Sie werden ohne Aufarbeitung entweder
durch Zugabe von Ameisensäure, oder durch Hydrierung direkt in
15 Verbindungen der allgemeinen Formel VII,b überführt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen fungicide Wirkung
und können dementsprechend zur Bekämpfung von Fungi in der
Landwirtschaft und im Gartenbau Verwendung finden. Die Ver-
20 bindungen eignen sich besonders zur Bekämpfung von echten Mehl-
taupilzen wie beispielsweise Erysiphe graminis (Getreidemehl-
tau), Erysiphe cichoracearum (Gurkenmehltau), Podosphaera
leucotricha (Apfelmehltau), Sphaerotheca pannosa (Rosenmehltau),
Oidium tuckeri (echter Rebmehltau); Rostkrankheiten wie bei-
25 spielsweise solche der Gattungen Puccinia, Uromyces und
Hemileia insbesondere Puccinia graminis (Getreideschwarzrost),
Puccinia coronata (Haferkronenrost), Puccinia sorghi (Maisrost),
Puccinia striiformis (Getreidegelbrost), Puccinia recondita
(Getreidebraunrost), Uromyces fabae und appendiculatus (Busch-
30 bohnenroste) sowie gegen Hemileia vastatrix (Kaffeerost) und
Phragmidium mucronatum (Rosenrost).

Ferner wirken verschiedene dieser Verbindungen auch gegen
folgende phytopathogenen Pilze:

35

1 Ustilago avenae (Flugbrand), Venturia inaequalis (Apfel-
 schorf), Cercospora arachidicola (Erdnuss-Blattfleckenkrank-
 heit), Ophiobolus graminis (Getreide-Fusskrankheit), Septoria
5 norum (Getreideblatt- und Spelzbräune) oder Marssonina rosae
 (Rosen-Sternrusstau). Einzelne Substanzen aus dieser Verbindungs-
 klasse besitzen ausgeprägte Nebenwirkungen gegen verschiedene
 Species folgender Gattungen: Rhizoctonia, Tilletia, Helmin-
 thosporium sowie auch teilweise gegen Peronospora, Coniophora,
10 Lenzites, Corticium, Thielaviopsis und Fusarium.

10 Ausserdem wirken Verbindungen der Formel I auch gegen
 phythopathogene Bakterien wie beispielsweise Xanthomonas
 vesicatoria, Xanthomonas oryzae und andere Xanthomonaden sowie
15 auch gegen verschiedene Arten von Erwinia, z.B. Erwinia
 tracheiphila.

 Gewisse Verbindungen der Formel I wirken auch als Insekti-
 zide und Akarizide, wobei sich zum Teil auch Insektenwuchs-
 regulatorische Effekte und anti-feedant-Wirkungen zeigen. So
20 erbrachte z.B. 1-{3-[p-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-
 2-methyl-propyl}-3,4-dimethyl-piperidin im Larvizid-Test mit
 Adoxophyes orana in einer Dosierung von 10^{-6} g/cm² eine
 Wirkung von 100%.

25 Wie aus den nachstehenden biologischen Beispielen
 hervorgeht, wirken die Verbindungen der Formel I unter
 Gewächshausbedingungen bereits bei einer Konzentration von 5
 mg bis 500 mg Wirksubstanz pro Liter Spritzbrühe. Im Freiland
 werden vorteilhaft Konzentrationen von 100 g bis 2500 g Wirk-
30 substanz der Formel I pro Hektar und Behandlung zur Anwendung
 gebracht. Beispielsweise wird zur erfolgreichen Getreidemehl-
 taubekämpfung eine Konzentration von 200 g bis 1000 g,
 vorzugsweise 200 g bis 600 g Wirksubstanz pro Hektar und
 Anwendung mit Vorteil benützt. Zur Getreiderostbekämpfung
35 werden vorzugsweise Konzentrationen von 500 g bis 2500 g,
 besonders bevorzugt hinsichtlich der wirksamsten Vertreter
 500 g bis 2000 g Wirksubstanz pro Hektar und Anwendung
 eingesetzt.

008822/0761

1 Ein Teil der Verbindungen der Formel I zeichnet sich durch
hohe systemische Wirkungsentfaltung aus. Durch Sekundärver-
teilung der Wirksubstanz (Gasphasenwirkung) können auch nicht
behandelte Pflanzenteile geschützt werden.

5 Für praktische Zwecke können die Verbindungen der Formel I
als für Wirbeltiere weitgehend ungiftig qualifiziert werden.
Die Toxizität der Verbindungen der Formel I liegt im Durchschnitt
10 oberhalb 1000 mg pro kg Körpergewicht beim akuten Toxizitäts-
test an der Maus. Einzelne Vertreter zeigen LD₅₀-Werte an der
Maus zwischen 400 und 1000 mg pro kg Körpergewicht, andere Ver-
treter zeigen LD₅₀-Werte, die zwischen 1000 und 10'000 mg pro
kg Körpergewicht im akuten Toxizitätstest an der Maus liegen.

15 Die nachstehend beschriebenen biologischen Versuche
illustrieren die Wirkung der Verbindungen der Formel I und
die Resultate sind in den Tabellen zusammengefasst.

a) Erysiphe graminis

20 30-40 Gerstenkeimlinge der Sorte HERTA (verteilt auf 2
Töpfe mit 7 cm Durchmesser) wurden jeweils im Einblattstadium
mit einer wässrigen Dispersion der Testsubstanz (wie allgemein
üblich aufbereitet als Spritzpulver) allseitig gründlich be-
sprüht und anschliessend bei 22-26°C, 80% rel. Luftfeuchtig-
25 keit und einer Photoperiode von 16 Stunden im Gewächshaus
weiterkultiviert. Die Infektion erfolgte 2 Tage nach der Be-
handlung durch Bestäuben der Versuchspflanzen mit Konidien von
Erysiphe graminis. 7 Tage nach der Infektion wurde die durch
Erysiphe graminis befallene Blattfläche in % gegenüber der-
30 jenigen der infizierten, nicht behandelten Kontrolle ermittelt.
Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefasst.

35

1 b) Puccinia coronata

30-40 Haferkeimlinge der Sorte FLAEMINGSKRONE (verteilt
auf 2 Töpfe mit 7 cm Durchmesser) wurden jeweils im Einblatt-
stadium mit einer wässrigen Dispersion der Testsubstanz (wie
5 allgemein üblich aufbereitet als Spritzpulver) allseitig gründ-
lich besprüht und anschliessend in einer Klimakabine bei 17°C,
70-80% rel. Luftfeuchtigkeit und einer Photoperiode von 16 Stun-
den weiterkultiviert. Nach 2 Tagen erfolgte die Infektion der
Versuchspflanzen durch Besprühen mit in dest. Wasser suspen-
10 dierten Uredosporen (300'000 Sporen/ml) von Puccinia coronata.
Danach wurden die Pflanzen während 24 Stunden bei 20°C und
einer Luftfeuchtigkeit von über 90% im Dunkeln inkubiert und
anschliessend in ein Gewächshaus mit einer Temperatur von 22-
26°C, einer rel. Luftfeuchtigkeit von 70% und einer Photo-
15 periode von 18 Stunden überführt. Am 9. Tage nach der Infektion
wurde die durch Puccinia coronata befallene Blattfläche in %
gegenüber der infizierten, nicht behandelten Kontrolle er-
mittelt. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefasst.

20 c) Venturia inaequalis

3 Apfelpflänzchen (verteilt auf 3 Töpfe mit 5 cm Durch-
messer) aus Samen der Sorte GOLDEN DELICIOUS wurden im 4- bis
5-Blattstadium mit einer wässrigen Dispersion der Testsubstanz
(wie allgemein üblich aufbereitet als Spritzpulver) allseitig
25 gründlich besprüht. Die behandelten Pflanzen wurden anschlies-
send während 2 Tagen bei 17°C, 70-80% rel. Luftfeuchtigkeit
und einer Photoperiode von 14 Stunden weiterkultiviert. Danach
erfolgte die Infektion der Apfelsämlinge durch Besprühen mit in
dest. Wasser suspendierten Konidien (200'000 Konidien/ml) von
30 Venturia inaequalis. Nach der Infektion wurden die Pflanzen im
Dunkeln während 48 Stunden bei 16-18°C und einer rel. Luft-
feuchtigkeit von über 90% inkubiert und anschliessend in ein
schattiertes Gewächshaus mit einer Temperatur von 22-26°C und
einer rel. Luftfeuchtigkeit von über 80% überführt. Am 13. Tage
35 nach der Infektion erfolgte die Ermittlung der durch Venturia
inaequalis befallenen Blattfläche gegenüber der infizierten, nicht
behandelten Kontrolle. Die Resultate sind in Tabelle II zusammen-
gefasst.

809822/0751

2752096

Tabelle I

Substanz	Konzentration (in mg/l Spritzbrühe)	Wirkung (in %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
1-{3-[p-(1,1-Diäthyl- propyl)-phenyl]-2- methyl-propyl}-piper- idin	500	100	-
	160	100	100
	50	97	50
	16	85	10
	5	55	0
1-{3-[p-(1,1-Diäthyl- propyl)-phenyl]-2- methyl-propyl}-3- methyl-piperidin	500	100	100
	160	100	100
	50	100	90
	16	95	10
	5	75	0
1-[3-(p-tert-Amyl- phenyl)-2-methyl-propyl]- -piperidin	500	100	100
	160	100	98
	50	100	87
	16	90	20
	5	85	10
1-[3-(p-tert-Amyl- phenyl)-2-methyl-propyl]- -3-methyl-piperidin	500	100	100
	160	100	100
	50	100	93
	16	95	40
	5	60	0
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl- pentyl)-phenyl]-2- methyl-propyl}-piperidin	500	100	100
	160	100	35
	50	95	10
	16	85	0
	5	75	0
1-{3-[p-(1,1-Dimethyl- pentyl)-phenyl]-2- methyl-propyl}-3-methyl- piperidin	500	100	-
	160	100	100
	50	98	92
	16	85	80
	5	75	20

2752096

Substanz	Konzentration (im mg/l Spritzebrühe)	Wirkung (in %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	500	100	100
	160	95	95
	50	93	70
	16	85	10
	5	65	0
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	500	100	100
	160	95	100
	50	85	98
	16	80	60
	5	65	0
1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin	500	100	-
	160	95	98
	50	85	93
	16	65	65
	5	60	0
1-[3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin	500	100	-
	160	98	100
	50	80	30
	16	75	10
	5	55	0
1-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin	500	-	100
	160	100	98
	50	90	45
	16	40	20
	5	5	0
4-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	500	-	100
	160	98	100
	50	85	50
	16	20	10
	5	0	0

809822/0751

2752096

Substanz	Konzentration (in mg/l Spritzebrühe)	Wirkung (in %)	
		Erysiphe graminis	Puccinia coronata
4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	500	100	-
	160	100	100
	50	93	90
	16	85	20
	5	75	10
1-[3-[p-(α , α -Dimethylbenzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin	500	-	100
	160	100	100
	50	95	100
	16	75	85
	5	70	65
1-[3-[p-(α , α -Dimethylbenzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin	500	100	100
	160	100	100
	50	98	100
	16	90	100
	5	85	97
4-[3-[p-(α , α -Dimethylbenzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	500	100	100
	160	100	100
	50	95	100
	16	95	98
	5	90	40

Tabelle II
(Venturia inaequalis)

Substanz	Konzentration (in mg/l Spritzebrühe)	Wirkung (in %)
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)- 2-methyl-propyl]-piperidin	500 160 50 16 5	100 10 0 0 0
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)- 2-methyl-propyl]-3-methyl- piperidin	500 160 50 16 5	100 80 50 0 0
1-[3-[p-(1,1-Dimethyl- pentyl)-phenyl]-2-methyl- propyl]-piperidin	500 160 50 16 5	100 95 90 30 10
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)- 2-methyl-propyl]-2,6-di- methyl-morpholin	500 160 50 16 5	100 100 90 50 10
4-[3-[p-(α,α -Dimethyl- benzyl)-phenyl]-2-methyl- propyl]-2,6-dimethyl- morpholin	500 160 50 16 5	100 100 100 90 70
4-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl- butyl)-phenyl]-2-methyl- propyl]-2,6-dimethyl- morpholin	500 160 50 16 5	100 100 95 50 30

1 Die Verwendung der erfindungsgemässen Mittel kann nach den
im Pflanzenschutz üblichen Applikationsmethoden erfolgen. Ein
Gemisch kann in geeigneten Lösungsmitteln gelöst, in Emulsionen
oder Dispersionen übergeführt, oder auf geeignete Trägerstoffe
5 aufgebracht werden. Ausser den inerten Verteilungsmitteln kann
man der Mischung auch noch konventionelle insektizide, akari-
zide, bakterizide und/oder andere fungizide Verbindungen zu-
setzen, so dass man Pflanzenschutzmittel mit einer grossen
Wirkungsbreite erhält. Genannt seien beispielsweise:
10 O,O-Dimethyl-S-(1,2-dicarbäthoxyäthyl)-dithiophosphat,
O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat, γ -Hexachlorcyclo-
hexan, 2,2-bis-(p-Aethylphenyl)-1,1-dichloräthan, p-Chlor-
benzyl-p-chlorphenyl-sulfid, 2,2-bis-(p-Chlorphenyl)-1,1,1-
trichloräthanol, Zink-äthylen-bisdithiocarbamat, N-Trichlor-
15 methyl-thiotetrahydrophthalimid, Schwefel usw.

Zur Herstellung von pulverförmigen Präparaten kommen ver-
schiedene inerte pulverförmige Trägerstoffe in Frage, wie z.B.
Kaolin, Bentonit, Talkum, Schlämmerkide, Magnesiumcarbonat
20 oder Kieselgur. Die aktiven Komponenten werden mit solchen
Trägerstoffen vermischt, z.B. durch Zusammenmahlen; oder man
imprägniert den inerten Trägerstoff mit einer Lösung der akti-
ven Komponenten und entfernt dann das Lösungsmittel durch
Abdunsten, Erhitzen oder durch Absaugen unter vermindertem
25 Druck. Solche pulverförmige Präparate können als Stäubemittel
mit Hilfe der üblichen Verstäubergeräte auf die zu schützenden
Pflanzen aufgebracht werden. Durch Zusatz von Netz- und/oder
Dispergiermitteln kann man solche pulverförmige Präparate mit
Wasser leicht benetzbar machen, so dass sie in Form von
30 wässerigen Suspensionen als Spritzmittel anwendbar sind.

Zur Herstellung emulgierbarer Konzentrate können die
aktiven Stoffe beispielsweise mit einem Emulgiermittel gemischt
oder auch in einem inerten Lösungsmittel gelöst und mit einem
35 Emulgator gemischt werden. Durch Verdünnen solcher Konzentrate
mit Wasser erhält man gebrauchsfertige Emulsionen.

1 Die erfindungsgemässen Wirkstoffe der Formel I sind teil-
weise auf Grund ihrer fungistatischen und fungiziden Wirkung
auch geeignet zur Bekämpfung von Infektionen, die durch Pilze
und Hefen hervorgerufen werden, beispielsweise der Genera
5 Candida, Trichophyten oder Histoplasma. Sie sind insbesondere
wirksam gegen Candida-Arten wie Candida albicans und eignen sich
vorzugsweise zur lokalen Therapie oberflächlicher Infektionen
der Haut und der Schleimhäute, insbesondere des Genitaltraktes,
beispielsweise Vaginitis, speziell verursacht durch Candida.
10 Die Applikationsform der Wahl ist die lokale, so dass die Wirk-
stoffe als therapeutisch aktive Präparate in Form von Salben,
Zäpfchen, Suppositorien, Ovula oder anderen geeigneten Formen
zur Anwendung kommen können.

15 Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an
sich bekannter Weise durch Vermischen der Wirkstoffe mit
üblichen organischen oder anorganischen inerten Trägermaterialien
und/oder Hilfsstoffe, wie Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke,
Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole,
20 Vaseline, Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emul-
giermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder
Puffer, erfolgen.

Die Dosierung erfolgt nach individuellen Erfordernissen,
25 jedoch dürfte eine Applikation von täglich 1-2 Tabletten die
100 mg Wirkstoff enthalten während weniger Tage eine bevor-
zugte Dosierung darstellen. Die Salben enthalten zweckmässiger-
weise 0,3%-5%, vorzugsweise 0,5%-2%, besonders bevorzugt 0,5-
1% an Wirkstoff. Die nachstehenden Versuchsberichte und die
30 in Tabelle III angegebenen Resultate geben dem Fachmann eben-
falls die notwendige Information für die Dosierung der Wirk-
stoffe.

a) Test: Candida albicans in vitro
35

Methode: Eine standardisierte Suspension der Hefeform von
Candida albicans Stamm H 29 (ca. 300 Zellen/5 ml, das fünfzig-

809822/0751

1 fache der zum Angehen der Kultur notwendigen geringsten Keim-
zahl) wird gleichzeitig mit geeigneten Präparatlösungen in ver-
flüssigten und auf 50°C abgekühlten Agarnährboden nach Rowley
5 und Huber eingegossen. Lösung der Präparate in Wasser oder
Polyäthylenglykol (Carbowax 400). Präparate, die weder in Wasser
noch in Polyäthylenglykol löslich sind, werden fein suspendiert.
Endkonzentrationen der Präparate im Nährboden 100, 10 und 1
mcg/ml Endkonzentration von Polyäthylenglykol 5%. 7 Tage Be-
brütung bei 37°C.

10

Auswertung: Ablesung des Pilzwachstums mit blossem Auge.

Resultate: Angabe der minimalen Präparatkonzentration in
mcg/ml, die das Wachstum des Pilzes vollständig verhindert
15 (MHC). Die Resultate sind für einige Beispiele in der nach-
stehenden Tabelle III zusammengefasst.

b) Test: Trichophyton mentagrophytes in vitro

20

Methode: Eine standardisierte Suspension der Hefeform von
Konidien (Sporen) von Trichophyton mentagrophytes Stamm 109
(ca. das Fünffzigfache der zum Angehen der Kultur notwendigen
geringsten Keimzahl) wird gleichzeitig mit geeigneten Präparat-
lösungen in verflüssigten und auf 50°C abgekühlten Agarnähr-
25 boden nach Rowley und Huber eingegossen. Lösung der Präparate in
Wasser oder Polyäthylenglykol (Carbowax 400). Präparate, die
weder in Wasser noch in Polyäthylenglykol löslich sind, werden
fein suspendiert. Endkonzentrationen der Präparate im Nährboden
100, 10, 1, 0,1 und 0,01 mcg/ml. Endkonzentration von Polyäthy-
30 lenglykol 5%. 7 Tage Bebrütung bei 37°C.

Auswertung: Ablesung des Pilzwachstums mit blossem Auge.

Resultate: Angabe der minimalen Präparatkonzentration in
35 mcg/ml, die das Wachstum des Pilzes vollständig verhinert
(MHC). Die Resultate sind für einige Beispiele in der nach-
stehenden Tabelle III zusammengefasst.

1 c) Test: Histoplasma capsulatum in vitro

5 Methode: Eine standardisierte Suspension der Hefeform von Histoplasma capsulatum Stamm Hist 2 (ca. das Fünffzigfache der zum Angehen der Kultur notwendigen geringsten Keimzahl) wird gleichzeitig mit geeigneten Präparatlösungen in verflüssigten und auf 50°C abgekühlten Agarnährboden nach Rowley und Huber eingegossen. Lösung der Präparate in Wasser oder Polyäthylenglykol (Carbowax 400). Präparate, die weder in Wasser noch in 10 Polyäthylenglykol löslich sind, werden fein suspendiert. Endkonzentration der Präparate im Nährboden 100, 10, 1, 0,1 und 0,01 mcg/ml. Endkonzentration von Polyäthylenglykol 5%. 12 Tage Bebrütung bei 28°C.

15 Auswertung: Ablesung des Pilzwachstums mit bloßem Auge.

Resultate: Angabe der minimalen Präparatkonzentration in mcg/ml, die das Wachstum des Pilzes vollständig verhinert (MHC). Die Resultate sind für einige Beispiele in der nach- 20 stehenden Tabelle III zusammengefasst.

25

30

35

Tabelle III

Substanz	MHC (µg/ml)		
	Candida albicans	TRICHOPHYTON mentagr.	HISTOPLASMA capsulatum
1-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	10	1	1
1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	10	0,01	0,01
1-[3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin	10	1	0,01
4-[3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	0,01	1	0,01
4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin	1	0,1	0,1
1-[3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin	1	0,1	0,01
1-[3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin	1	1	0,01
1-[3-[p-(α,α-Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-3-methyl-piperidin	1	1	0,01
1-[3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin	10	1	0,1

MHC = minimale Hemmkonzentration

Die angegebenen Werte stellen grösstenteils Maximalwerte dar, d.h. die minimale Hemmkonzentration kann tiefer liegen.

Die Wirkstoffe der Formel I zeigen die vorstehend beschriebene antimykotische Wirkung ebenfalls in "in vivo"-Versuchen.

Die nachstehenden Beispiele illustrieren die Erfindung.
Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

I. Herstellung des in den biologischen Versuchen verwendeten
Spritzpulvers und weiterer Formulierungen:

5 1. Spritzpulver für alle Verbindungen der Formel I

Beispiel 1

		w/w %	*
	Wirkstoff	25,0	
	a) Silcasil S (BAYER)	25,0	
	b) Tylose MH 1000 (HOECHST)	1,0	
10	Na-oleat	2,0	
	c) Imbentin N-52 (KOLB)	3,0	
	d) Ekapersol N (UGINE-KUHLMANN)	10,0	
	Kaolin B 24	34,0	
		<u>100,0</u>	

- 15 a) feinteilige hydratisierte Kieselsäure
b) Methylhydroxyäthylcellulose
c) Nonylphenol-Aethylenoxid-Addukt
d) Na-Salz der Dinaphthylmethandisulfosäure

20 Die festen Wirkstoffe werden mit Silcasil S vermischt
bzw. flüssige Wirkstoffe auf Silcasil S aufgezogen. Die übrigen
Zuschlagsstoffe werden zugegeben und das Ganze in einer ge-
eigneten Vorrichtung homogen vermischt. Das entstandene Pulver
wird nun in einem geeigneten Mahlaggregat (z.B. Stiftenmühle,
25 Hammermühle, Kugelmühle, Luftstrahlmühle etc.) feingemahlen
und hernach nochmals gemischt.

1 2. Saatbeizmittel für alle Verbindungen der Formel I

Beispiel 2

		<u>% w/w</u>
5	Wirkstoff	20,0
	Ca-silikat	20,0
	Rotes Eisenoxidpigment	8,0
	Roter Xanthen-Farbstoff (Color Index: Solvent Red 49)	0,5
10	Stärkehydrolysat-Pulver (Dextrin)	2,0
	Sulfitzellstoffablauge-Pulver	3,2
	Na-Butylnaphthylsulfonat	2,0
	Kaolin b 24	<u>44,3</u>
		<u>100,0</u>

15

Der feste Wirkstoff wird mit Calciumsilikat vermischt bzw. flüssiger Wirkstoff auf Calciumsilikat aufgezogen. Die übrigen Zuschlagsstoffe werden zugegeben und das Ganze gemischt und gemahlen (vgl. Beispiel 1). Das vorliegende rote
20 Pulver kann tel quel als Trockenbeizmittel oder mit Wasser verdünnt als Nassbeizmittel für Saatgut verwendet werden.

3. Emulgierbare Konzentrate für öllösliche Verbindung der Formel I

25

Beispiel 3

		<u>g/L</u>
30	Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin usw.)	500
	Ricinusöl-Aethylenoxid-Addukt	100
	Ca-Salz der Dodecylbenzolsulfonsäure	50
	Aromatisches Lösungsmittel (Gemisch von C ₁₀ -Alkylbenzolen)	
35		ad 1000 ml

1 Der Wirkstoff wird in einem Anteil des aromatischen
Lösungsmittels gelöst, hernach die übrigen Zuschlagsstoffe
2 zugeetzt, gelöst und mit dem Lösungsmittel zur Marke gestellt.
Das vorliegende Produkt wird zur Herstellung der gebrauchsfertigen
5 Spritzbrühe in Wasser gegeben, wobei eine für Stunden
stabile Emulsion (O/W) entsteht.

4. Wasserlösliche Konzentrate für wasserlösliche Verbindungen
der Formel I

10

Beispiel 4

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl- phenyl)-2-methyl-propyl]- 15 piperidin-1-oxid usw.)	250
Isopropanol	300
Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

20 Der Wirkstoff wird in Isopropanol gelöst und mit Wasser
zur Marke gestellt. Dieses bis -5°C kältestabile Konzentrat
kann zur Herstellung der gebrauchsfertigen Spritzbrühe mit
Wasser entsprechend verdünnt werden, wobei eine molekulardis-
perse Lösung entsteht.

25

Beispiel 5

	g/L
Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl- phenyl)-2-methyl-propyl]- 30 piperidin-1-oxid usw.)	250
Dispersion eines Copolymeren Vinyl- acetat/Aethylen, Festkörper- gewicht ca. 50%	50
Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

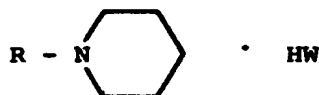
35 Der Wirkstoff wird in einem Anteil Wasser gelöst, hierauf
die Copolymer-Dispersion zugerührt und mit Wasser zur Marke
gefüllt. Die entstandene homogene Dispersion kann mit der ent-

1 sprechenden Menge Wasser zur gebrauchsfertigen Spritzbrühe
verdünnt werden. Die Copolymer-Dispersion verleiht der Brühe
eine bessere Haftung auf den oberirdischen Pflanzenteilen.

5 5. Formulierungen für Verbindungen der Formel I mit einem
protonisierbaren Stickstoff

Dieser Formulierungstyp enthält Salze und Molekül- und
Additionsprodukte der erfindungsgemässen Substanzen, z.B.

10



15 wobei HW eine Säure oder ein Säuregemisch bedeutet, welche bzw.
welches vorzugsweise einen pK-Wert von < 5,0 aufweist.

In Frage kommen vorzugsweise organische Säuren, welche
Salze bilden, die in Wasser, in Gemischen von Wasser mit
wasserlöslichen Lösungsmitteln und in nicht polaren Lösungs-
20 mitteln löslich sind.

Die Herstellung der Salze erfolgt vorzugsweise in situ
bei der Formulierung der erfindungsgemässen Wirkstoffe durch
Zugabe der stöchiometrischen Mengen der Formel HW in Anwesen-
25 heit von Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln oder festen
Trägerstoffen bei üblichen Temperaturen.

Beispiel 6

		<u>g/L</u>
30	Wirkstoff (z.B. 4-[3-(p-tert-Amyl- phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6- dimethyl-morpholin)	250
	Essigsäure (100%) (pK: 4,75)	35
	Milchsäure (90%) (pK: 3,08)	25
35	Isopropanol	300
	Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

1. Isopropanol wird vorgelegt und der Wirkstoff darin gelöst. Unter Rühren werden die Milch- und die Essigsäure zugegeben, wobei eine relativ starke Wärmetönung entsteht. Mit Wasser wird zur Marke aufgefüllt. Die entstandene klare, praktische farblose Lösung (ein wasserlösliches Konzentrat) kann mit Wasser zu einer gebrauchsfertigen Spritzbrühe verdünnt werden.

Beispiel 7

10		<u>g/L</u>
	Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	250
	Methansulfonsäure	84
15	Wasser, entionisiert	ad 1000 ml

- 20 Ein Teil des Wasser wird vorgelegt und unter Rühren tropfenweise die Methansulfonsäure zugegeben, wobei eine sehr starke Wärmetönung entsteht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser zur Marke aufgefüllt. Die entstandene klare, schwach gelbliche Lösung (ein wasserlösliches Konzentrat) kann mit Wasser zu einer gebrauchsfertigen Spritzbrühe verdünnt werden.

Beispiel 8

25		<u>g/L</u>
	Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin	250
30	Bis-(2-äthylhexyl)-phosphorsäure	140
	Tensiofix BS (Emulgator)	100 (*)
	Aromatisches Lösungsmittel (Gemisch von C ₁₀ -Alkylbenzolen)	ad 1000 ml
35	(*) Produkt der Firma TENSIA, Liège, Belgien: Gemisch aus Nonylphenol-Aethylenoxid-Addukten, Dodecylbenzolsulfonsäure-Calzium-Salz und Lösungsmittel	

1 Der Wirkstoff wird in einem Teil des benötigten aroma-
tischen Lösungsmittels gelöst und hierauf die Bis-(2-äthyl-
hexyl)-phosphorsäure tropfenweise eingeührt, wobei eine
Wärmetönung entsteht. Die noch warme Mischung wird mit dem
5 Emulgator versetzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur
mit dem aromatischen Lösungsmittel zur Marke gestellt. Zur
Herstellung der gebrauchsfertigen Spritzbrühe wird das vor-
liegende Produkt (ein emulgierbares Konzentrat) in Wasser
eingeührt, wobei eine Emulsion (O/W) entsteht.

10

Beispiel 9

		<u>g/L</u>
15	Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl- phenyl)-2-methyl-propyl]- piperidin	250
	Phosphorsäuremono- und -diester aus Nonylphenolpolyglycoläther	386
	Dimethylformamid	200
20	1,1,1-Trichloräthan	ad 1000 ml

Der Wirkstoff wird in Dimethylformamid gelöst und hierauf
der Phosphorsäureester tropfenweise eingeührt, wobei eine
merkliche Wärmetönung entsteht. Nach dem Abkühlen wird mit
25 1,1,1-Trichloräthan zur Marke gefüllt. Zur Herstellung der
fertigen Spritzbrühe wird das vorliegende Produkt (ein emul-
gierbares Konzentrat) in Wasser eingeührt, wobei eine für
Stunden stabile Emulsion (O/W) entsteht.

30 Ein typisches Merkmal dieser Formulierung ist die Ver-
wendung einer tensioaktiven Säure, welche den Zusatz eines
Emulgators überflüssig macht.

35

1

Beispiel 10

		<u>w/w %</u>
	Wirkstoff (z.B. 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-	
5	piperidin	25,0
	Sulfaminsäure	9,0
	Silcasil S	25,0
	Mischung aus 85% Na-Dioctylsulfo-	
	succinat und 15% Na-benzoat	1,0 (*)
10	Diammoniumhydrogenphosphat	40,0

(*) Produkt (Aerosol OT-B) der American Cynamid;
US-Pat. No. 2.441.341

15

Der Wirkstoff wird mit Silcasil S vermischt, wobei ein trockenes Pulver entsteht. Hierauf werden die restlichen Zuschlagsstoffe beigemischt und das Ganze in einem geeigneten Mahlaggregat (vgl. Beispiel 1) feingemahlen. Zur Herstellung der fertigen Spritzbrühe wird das vorliegende Produkt (ein

20

wasserlösliches Pulver) mit Wasser verdünnt.

II. Herstellung der Wirkstoffe:

Beispiel 11

21,8 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd und
11,3 g Piperidin werden in 15 ml Toluol in einem Wasserab-
scheider unter Stickstoffbegasung bis zur Beendigung der
Wasserabspaltung (6 Stunden) am Rückfluss erhitzt. Anschlies-
send werden bei Raumtemperatur unter Rühren 6,9 g Ameisensäure
zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur auf 36-40°C steigt
und danach das Gemisch 2 Stunden auf 75°C erhitzt. Zur er-
kalteten Reaktionslösung werden 50 ml 2n Salzsäure gegeben,
die Toluollösung abgetrennt, die wässrig-salzsaure Lösung mit
40 ml 6n Natronlauge alkalisch gestellt und das Produkt mit
Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte werden mit
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.
Durch Destillation wird reines 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-
methyl-propyl]-piperidin vom Siedepunkt 160°C/0,15 Torr er-
halten.

Beispiel 12

230 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd
und 137 g 2,6-Dimethylmorpholin, werden in 1000 ml Toluol in einem
Wasserabscheider unter Stickstoffbegasung 16 Stunden bis zur
Beendigung der Wasserabspaltung am Rückfluss erhitzt. Bei
Raumtemperatur werden unter Stickstoffbegasung 17,5 g 5%
Palladium auf Kohle zugegeben und anschliessend bis zur Be-
endigung der Wasserstoffaufnahme hydriert, vom Katalysator
abfiltriert und das Toluol am Vakuum abgedampft. Durch Destil-
lation des Rückstandes wird reines 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-
2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin vom Siedepunkt 134°C/
0.036 Torr erhalten.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-
piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-
methyl-propyl]-3-methyl-piperidin, Sdp. 164°C/0,15 Torr,

- 5 - 3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 2,6-
Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-[3-(p-Neopentyl-
phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 130°C/
0,055 Torr,

- 10 - 3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin
durch Hydrierung das 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-
propyl]-piperidin, Sdp. 104°C/0,09 Torr,

- 3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-
piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-
methyl-propyl]-3-methyl-piperidin, Sdp. 119°C/0,09 Torr,

- 15 - 3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin
durch Hydrierung das 1-[3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-
propyl]-piperidin, Sdp. 105-110°C/0,028 Torr,

- 20 - 3-(p-Isobutyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 2,6-
Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-[3-(p-Isobutyl-
phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin,
Sdp. 92-95°C/0,024 Torr,

- 3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-(3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-piperidin, Sdp. 135-136°C/0,035 Torr,
- 5 - 3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-(3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-3-methyl-piperidin, Sdp. 132-133°C/0,035 Torr,
- 10 - 3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-(3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-piperidin, Sdp. 158°C/0,07 Torr,
- 15 - 3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-(3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl)-3-methyl-piperidin, Sdp. 132°C/0,05 Torr,
- 3-p-Biphenyl-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-(3-p-Biphenyl-2-methyl-propyl)-piperidin, Sdp. 149-151°C/0,02 Torr,
- 20 - 3-p-Biphenyl-2-methyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-(3-p-Biphenyl-2-methyl-propyl)-3-methyl-piperidin, Sdp. 154-155°C/0,02 Torr,

- 1 - 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propyl]-piperidin, Sdp. 107-110°C/0,02 Torr,
- 5 - 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propyl]-3-methyl-piperidin, Sdp. 119-122°C/0,022 Torr,
- 10 - 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-piperidin, Sdp. 107-108°C/0,02 Torr,
- 15 - 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-propionaldehyd mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-3-methyl-butyl]-3-methyl-piperidin, Sdp. 110-115°C/0,02 Torr,
- 20 - 2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decanal mit Piperidin durch Hydrierung das 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-piperidin, Sdp. 150-153°C/0,023 Torr,
- 25 - 2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decanal mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-[2-(p-tert-Butyl-benzyl)-decyl]-3-methyl-piperidin, Sdp. 147-152°C/0,023 Torr,
- 30 - 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 3,5-Dimethyl-piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-3,5-dimethyl-piperidin, Sdp. 135°C/0,05 Torr,
- 35 - 3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-piperidin, Sdp. 137°C/0,05 Torr,
- 3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-[3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl]-2,6-Dimethyl-morpholin, Sdp. 143°C/0,05 Torr,

- 1 - 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit Piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(1,2-Dimethyl-
propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin, Sdp. 106°C/
0,04 Torr,
- 5 - 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-{3-[p-(1,2-
Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-
morpholin, Sdp. 110°C/0,04 Torr,
- 10 - 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(1-Iso-
propyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin,
Sdp. 117°C/0,08 Torr,
- 15 - 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-{3-
[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-
dimethyl-morpholin, Sdp. 120°C/0,08 Torr,
- 20 - 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit Piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-
benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin, Sdp. 162°C/
0,03 Torr,
- 25 - 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit 3-Methyl-piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(α,α -
Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl-piperidin,
Sdp. 167°C/0,04 Torr,
- 30 - 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-{3-[p-(α,α -
Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-
morpholin, Sdp. 162°C/0,04 Torr,
- 35

- 1 - 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-
propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(2-
Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-
piperidin, Sdp. 175°C/0,035 Torr,
- 5 - 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-
propionaldehyd mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung
das 4-{3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-
methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 165°C/0,035 Torr,
- 10 - 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(1-Propyl-
1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin,
Sdp. 137°C/0,035 Torr,
- 15 - 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd mit 2,6-dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-{3-
[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-
dimethyl-morpholin, Sdp. 158°C/0,04 Torr,
- 20 - 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd mit 3,5-Dimethyl-piperidin durch Hydrierung das 1-{3-
[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3,5-
dimethyl-piperidin, Sdp. 144°C/0,04 Torr,
- 25 - 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit Piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-
methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piperidin, Sdp. 140°C/
0,04 Torr,
- 30 - 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd
mit 3,5-Dimethyl-piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(1-
Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-3,5-dimethyl-
piperidin, Sdp. 130°C/0,04 Torr,
- 35

- 1 - 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-{3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 160°C/0,07 Torr,
- 5 - 3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 3-Aethyl-piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-3-Äthyl-piperidin, Sdp. 174°C/0,04 Torr,
- 10 - 3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-[3-(4-Biphenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-Dimethyl-morpholin, Sdp. 160°C/0,05 Torr,
- 15 - 3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit Piperidin durch Hydrierung das 1-[3-(4-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin, Sdp. 147°C/0,04 Torr,
- 20 - 3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd mit 2,6-Dimethyl-morpholin durch Hydrierung das 4-[3-(4-Benzyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 155°C/0,04 Torr.

Beispiel 13

25 Zu einer Lösung von 45,2 g 3,5-Dimethyl-piperidin in 200 ml abs. Aether werden 62 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid in 150 ml Aether getropft und 16 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das 3,5-Dimethyl-piperidin-Hydrobromid wird abfiltriert und mit Aether nachgewaschen. Die Aetherlösung wird mit 2n Salzsäure extrahiert und mit 50%iger Natronlauge alkalisch gestellt. Die alkalisch-wässrige Lösung wird erneut mit Aether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reines 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin, Sdp. 155°C/0,04 Torr, erhalten.

35

1 In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 5 - 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid und 2,6-Dimethyl-morpholin das 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 152°C/0,05 Torr,
- 10 - 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylbromid und Piperidin das 1-[3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin, Sdp. 165°C/0,01 Torr,
- 15 - 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylbromid und 3,5-Dimethyl-piperidin das 1-[3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-2-propenyl]-3,5-dimethyl-piperidin, Sdp. 176-178°C/0,04 Torr,
- 20 - 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid und Piperidin das 1-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-piperidin, Sdp. 110-118°C/0,023 Torr,
- 25 - 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid und 2,6-Dimethyl-morpholin das 4-[3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 120-127°C/0,029 Torr.

Beispiel 14

25

Zu einer Lösung von 4,5 g 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-2-propenyl]-2,6-dimethyl-morpholin in 125 ml Alkohol werden 1,8 ml 32%ige Salzsäure und anschliessend 1,5 g 5% Palladium auf Kohle gegeben und hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator filtriert, mit 200 ml 10%iger Natronlauge versetzt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Destillation erhält man

30 reines 4-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-propyl]-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp. 145°C, 0,05 Torr.

35

1 In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 5 - 1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-2-propenyl}-
3,5-dimethyl-piperidin durch Hydrierung das 1-{3-[p-(α,α -Di-
methyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-propyl}-3,5-dimethyl-
piperidin, Sdp. 178°C/0,04 Torr.

Beispiel 15

10 7 g Platindioxid und 7 g Aktivkohle werden in 500 ml Eis-
essig aufgeschlämmt und vorhydriert. Anschliessend wird eine
Lösung von 37,4 g 1-[3-(p-tert-Amyl -phenyl)-2-methyl-propyl]-
piperidin in 1000 ml Eisessig und 67 ml Perchlorsäure zuge-
geben und bei 25°C hydriert. Die Hydrierlösung wird vom Kataly-
15 sator filtriert und das Filtrat mit 110 g Kaliumacetat, gelöst
in 100 ml Wasser, versetzt. Das ausgefallene Kaliumperchlorat
wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer einge-
dampft. Der kristalline Rückstand wird mit 2n Natronlauge
alkalisch gestellt, die freie Base mit 500 ml Aether extrahiert,
20 mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
eingedampft. Durch Destillation wird reines 1-[3-(4-tert-Amyl-
cyclohexyl)-2-methyl-propyl]-piperidin, Sdp. 128-132°C/
0,04 Torr, erhalten.

25 In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 1-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-piper-
idin das 1-{3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-cyclohexyl]-2-
methyl-propyl}-piperidin, Sdp. 156°C/0,04 Torr,
30 - 4-{3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propyl}-2,6-
dimethyl-morpholin das 4-{3-[4-(1-Cyclohexyl-1-methyl-äthyl)-
cyclohexyl]-2-methyl-propyl}-2,6-dimethyl-morpholin, Sdp.
145°C/0,03 Torr (Kugelrohr).

35

Beispiel 16

5 Zu einer Lösung von 5,8 g 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin in 20 ml Isopropanol tropft man bei 40°C 7,2 g 30%iges Wasserstoffperoxid zu und wiederholt diese
10 Zugabe nach 24 Stunden. Nach 60-stündigem Nachrühren bei 40°C wird abgekühlt und der Ueberschuss an Wasserstoffperoxid durch Zugabe von Platin-Schwamm zerstört. Die Reaktionslösung wird abfiltriert, eingedampft, in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Hexan extrahiert. Die wässrige Reaktionslösung wird anschlies-
15 send eingedampft und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhält reines 1-[3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-piperidin-1-oxid; n_D^{20} : 1,5180.

In den nachstehenden Beispielen wird die Herstellung der Ausgangsmaterialien beschrieben:

15

Beispiel 17

20 Zu einer Lösung von 1,56 g Kaliumhydroxid in 113 ml Methanol werden unter Stickstoffbegasung 162,2 g p-tert-Amyl-benzaldehyd zugegeben und anschliessend bei 40°C während 6 Stunden 48,8 g Propionaldehyd zugetropft. Anschliessend wird noch
25 1 Stunde bei 40°C weitergerührt, 2 ml Essigsäure zugegeben und am Rotationsverdampfer eingengt. Die ölige Suspension wird in Aether aufgenommen, mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-acrolein vom Siedepunkt 117-120°C/0,035 Torr, erhalten.

In analoger Weise erhält man aus:

- p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 107-112°C/0,05 Torr,
- 20 - p-(1,2-Dimethyl-propyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein, Sdp. 110°C/0,05 Torr,

- 1 - p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd
das 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
acrolein, Sdp. ca. 105-110°C/0,05 Torr (Kugelrohr),
- 5 - p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-
[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein,
Sdp. 167-177°C/0,05 Torr,
- 10 - p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-benzaldehyd und Propion-
aldehyd das 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-
methyl-acrolein, Sdp. 143-148°C/0,04 Torr,
- 15 - p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd
das 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein,
Sdp. 136°C/0,05 Torr,
- 20 - p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-benzaldehyd und Propionaldehyd das
3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein,
Sdp. 140-145°C/0,05 Torr,
- 25 - p-Benzyl-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-(p-Benzyl-
phenyl)-2-methyl-acrolein, Sdp. 155°C/0,04 Torr,
- p-tert-Butyl-benzaldehyd und Decanal das 3-(p-tert-Butyl-
phenyl)-2-octyl-acrolein, Sdp. 141-154°C/0,02 Torr und
- p-Phenyl-benzaldehyd und Propionaldehyd das 3-(p-Biphenyl)-
2-methyl-acrolein, Smp. 95°C.

30

35

809822/0751

1

Beispiel 18

432,62 g 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-methyl-acrolein werden
in 2500 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung portionenweise
5 mit 38 g Natriumborhydrid versetzt. Anschliessend wird 2,5 Stunden
bei Raumtemperatur nachgerührt, auf 2500 ml eiskalte 2n
Salzsäure gegossen und mit Hexan erschöpfend extrahiert. Die
vereinigten Hexanextrakte werden mit Wasser neutral gewaschen,
über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Vakuumdestilla-
10 tion liefert reinen 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-allylalkohol,
Sdp. 128-133°C/0,04 Torr.

Beispiel 19

15 72 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylalkohol und
7,2 ml Pyridin in 500 ml n-Pentan werden auf -5°C abgekühlt. Bei
dieser Temperatur werden unter Rühren während 2 Stunden 40,2 g
Phosphortribromid in 500 ml n-Pentan zugetropft und 3 Stunden
bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf
20 500 g Eis gegossen und 30 Minuten verrührt, die Pentanphase ab-
getrennt und die wässrige Phase mit n-Pentan nachextrahiert. Die
vereinigten n-Pentanphasen werden mit gesättigter Natriumbi-
carbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet und eingedampft. Das resultierende, rohe 3-(p-tert-
25 Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylbromid wurde ohne weitere Reini-
gung umgesetzt, NMR: 60 Mc, CDCl_3 + 1- CH_2 = 3,9 und 4,1 ppm (2s).

Anmerkung:

30 Substituierte Allylbromide der allgemeinen Formel II,a
(vgl. Reaktionsschema A und B) sind thermisch instabil. Bei
deren Destillation findet teilweise Zersetzung statt. Es ist
deshalb vorteilhaft, die aus der Reaktion erhaltenen Allyl-
bromide ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe einzusetzen.

35

1 In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 5 - 3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allylalkohol
das 3-[p-(α , α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-allyl-
bromid, NMR: 60 Mc, CDCl_3 + 1-CH_2 = 3,96 und 4,16 ppm (2s),
- 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylalkohol das 3-(p-Cyclo-
hexyl-phenyl)-2-methyl-allylbromid, Sdp. $152^\circ\text{C}/0,01$ Torr
(Zers.) und
- 10 - 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylalkohol das 3-(4-
tert-Amyl-cyclohexyl)-2-methyl-allylbromid, Sdp. $111\text{--}115^\circ\text{C}/$
 $0,05$ Torr.

15

Beispiel 20

Eine Mischung von 46,3 g 4-tert-Amyl-cyclohexan-1-carbox-
aldehyd, 92,3 g (α -Carbäthoxy-äthyliden)-triphenyl-phosphoran
und 7,6 g Benzoesäure in 250 ml Toluol wird 3,5 Stunden unter
20 Stickstoffbegasung am Rückfluss erhitzt und das Toluol abge-
dampft. Der ölige-kristalline Rückstand wird in 1600 ml Methanol-
Wasser (4:1) gelöst und mit Hexan erschöpfend extrahiert. Die
vereinigten Hexanextrakte werden mit Natriumcarbonatlösung und
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.
25 Durch Destillation wird reiner 3-(4-tert-Amyl-cyclohexyl)-2-
methyl-acrylsäure-äthylester, Sdp. $113\text{--}115^\circ\text{C}/0,03$ Torr, erhalten.

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 30 - p-Cyclohexyl-benzaldehyd den 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-
acrylsäure-äthylester, Sdp. $150^\circ\text{C}/0,03$ Torr, Smp. 42°C .

35

1

Beispiel 21

Zu einer Lösung von 25,3 g Natrium in 1100 ml abs.
Alkohol werden bei Raumtemperatur 261,8 g Triäthyl- α -
5 phosphoniumpropionat zugetropft. Nach einer Rührdauer von 5 Min.
werden 190,3 g p-tert-Amyl-acetophenon innert 15 Minuten zuge-
tropft und 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Die erkaltete Reak-
tionslösung wird eingedampft, auf Eis gegossen und mit Aether er-
schöpfend extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte werden mit
10 Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und ein-
gedampft. Durch Destillation wird reiner 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-
2,3-dimethyl-acrylsäure-äthylester erhalten, Sdp. 113°C/
0,04 Torr,

15

In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-acetophenon den 3-[p-(α,α -Dimethyl-
benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-acrylsäure-äthylester,
n_D²⁰: 1,5492.

20

Beispiel 22

Zu einer Lösung von 85 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2,3-di-
methyl-acrylsäure-äthylester in 400 ml abs. Toluol wird während
25 90 Minuten bei 25-30°C 110 g einer 70%igen Natrium-dihydro-bis-
(2-methoxyäthoxy)-aluminat-Lösung in Toluol zugetropft und an-
schliessend 2 Stunden bei 40°C erwärmt. Dann wird auf -10°C ab-
gekühlt, mit 300 ml 2n Natronlauge tropfenweise versetzt, die
Toluolphase abgetrennt und die wässrig-alkalische Phase zweimal
30 mit 300 ml Toluol nachextrahiert. Die vereinigten Toluolphasen
werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat ge-
trocknet und eingedampft. Durch Destillation wird reiner 3-(p-
tert-Amyl-phenyl)-2,3-dimethyl-allylalkohol, n_D²⁰: 1,5311, erhal-
ten.

35

1 In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 5 - 3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-äthylester den
3-(p-Cyclohexyl-phenyl)-2-methyl-allylalkohol, Sdp. 140°C/
0,01 Torr, Smp. 40,5°C,
- 10 - 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-dimethyl-acrylsäure-
äthylester den 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2,3-di-
methyl-allylalkohol, GC: Retentionszeit 3,8 Min. (OV-1 3%,
Gaschrom Q, 80/100 mesh, 3m x 3mm, Inj- und Säulen T = 250°C).

Beispiel 23

15 Zu einer auf -10°C gekühlten Mischung von 637 g p-tert-
Amylbenzol, 211 g Titan-tetrachlorid und 3 g Borfluoridätherat
lässt man unter Rühren während 1,5 Stunden eine Mischung von
172 g α -Methyl-allylidendiacetat und 160 g p-tert-Amylbenzol
zutropfen. Anschliessend wird 45 Minuten bei -10°C nachge-
rührt, das Reaktionsgemisch zwecks Hydrolyse des Titan-tetra-
20 chlorids auf ein Gemisch von 800 ml Eiswasser und 140 ml konz.
Salzsäure gegossen, die organische Schicht abgetrennt, mit
Wasser und 5%iger Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen,
über Natriumsulfat getrocknet und der Ueberschuss an p-tert-
Amylbenzol am Wasserstrahlvakuum abdestilliert. (Sdp. 108°C/
25 20 Torr). Der Rückstand, rohes 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-
1-propenyl-acetat, wird in 190 ml Methanol aufgenommen, mit
einer Lösung von 80 g Kaliumcarbonat in 145 ml Wasser versetzt
und unter intensivem Rühren bis zur vollständigen Verseifung
am Rückfluss erhitzt. Das Methanol wird abdestilliert, die
30 organische Phase abgetrennt und destilliert. Man erhält reinen
3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd vom Sdp. 109-
111°C/0,06 Torr.

35

1 In analoger Weise erhält man ausgehend von:

- 5 - p-Neopentyl-benzol und α -Methyl-allylidendiacetat den 3-(p-Neopentyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 92-94°C/
0,04 Torr,
- 10 - p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-benzol und α -Methyl-allylidendiacetat den 3-[p-(1,1-Dimethyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 107-109°C/0,02 Torr,
- p-(1,1-Diäthyl-propyl)-benzol und α -Methyl-allylidendiacetat den 3-[p-(1,1-Diäthyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 107-111°C/0,025 Torr,
- 15 - p-tert-Butyl-benzol und α -Aethyl-allylidendiacetat den 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-äthyl-propionaldehyd, Sdp. 97-99°C/
0,03 Torr und
- 20 - p-tert-Butyl-benzol und α -Isopropyl-allylidendiacetat den 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-isopropyl-propionaldehyd, Sdp. 113-115°C/0,03 Torr.

Beispiel 24

25 110 g 3-(p-tert- Amyl-phenyl)-2-methyl-acrolein, 4,75 g
5% Palladium auf Kohle und 0,390 g Calciumhydroxid werden unter
Stickstoffspülung vorgelegt und eine Lösung von 7,6 ml Wasser in
285 ml Methanol zugegeben. Bei Raumtemperatur wird bis zur
Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydriert, vom Katalysator ab-
30 filtriert, eingedampft und der Rückstand destilliert. Es wird
reiner 3-(p-tert- Amyl-phenyl)-2-methyl-propionaldehyd vom
Siedepunkt 109-111°C/0,06 Torr erhalten.

35

1 In analoger Weise erhält man aus:

- 5 - 3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den
3-[p-(1-Aethyl-1-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd, Sdp. 105°C/0,05 Torr,
- 10 - 3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den
3-[p-(1,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
Sdp. 80°C/0,04 Torr,
- 15 - 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein
den 3-[p-(1-Isopropyl-3-methyl-butyl)-phenyl]-2-methyl-
propionaldehyd, Sdp. 95-100°C/0,05 Torr (Kugelrohr),
- 20 - 3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den
3-[p-(α,α -Dimethyl-benzyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
Sdp. 165-170°C/0,5 Torr,
- 25 - 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-2-methyl-
acrolein den 3-[p-(2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-äthyl)-phenyl]-
2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 141-143°C/0,045 Torr,
- 30 - 3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den
3-[p-(1-Propyl-1-methyl-pentyl)-phenyl]-2-methyl-propion-
aldehyd, Sdp. 129-134°C/0,05 Torr,
- 35 - 3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-acrolein den
3-[p-(1-Cyclohexyl-1-methyl)-phenyl]-2-methyl-propionaldehyd,
Sdp. 136-141°C/0,05 Torr,
- 3-(p-Benzyl-phenyl)-2-methyl-acrolein den 3-(p-Benzyl-phenyl)-
2-methyl-propionaldehyd, Sdp. 149-154°C/0,04 Torr,
- 3-(p-tert-Butyl-phenyl)-2-octyl-acrolein den 3-(p-tert-Butyl-
phenyl)-2-octyl-propionaldehyd, Sdp. 144-156°C/0,028 Torr,
- 3-(p-Biphenylyl)-2-methyl-acrolein den 3-(p-Biphenylyl)-2-
methyl-propionaldehyd, Smp. 60-61°C.

1

Beispiel 25

70 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-allylalkohol werden
in 700 ml Alkohol gelöst, unter Stickstoffbegasung mit 7 g 5%
Palladium auf Kohle versetzt und bis zur Beendigung der Wasser-
stoffaufnahme hydriert. Anschliessend wird vom Katalysator
filtriert und der Alkohol abgedampft. Durch Destillation wird
reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propanol, Sdp. 124-129°C/
0,04 Torr erhalten.

10

Beispiel 26

32,2 g 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propanol werden
während 2 Stunden bei 20-30°C zu 21,8 g Phosphortribromid ge-
tropft und 16 Stunden stehen gelassen. Es wird anschliessend
während 1,5 Stunden auf 55-60°C erhitzt, auf ca. 10°C abgekühlt
und vorsichtig auf Eis gegossen, die wässrige Lösung mit Aether
erschöpfend extrahiert, die vereinigten Aetherphasen mit gesät-
tigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch fraktionierte
Destillation wird reines 3-(p-tert-Amyl-phenyl)-2-methyl-propyl-
bromid, Sdp. 117-119°C/0,035 Torr erhalten.

III. Herstellung pharmazeutischer Präparate:

25

1. Vaginaltabletten

Beispiel 27

Vaginaltablette enthaltend

	Wirkstoff entsprechend Tabelle III	100 mg	50 mg
30	sek.-Calciumphosphat. 2H ₂ O	300 mg	400,0 mg
	STA-RX 1500 (direkt pressbare Stärke)	203 mg	261,5 mg
	Milchzucker (sprühgetrocknet)	100 mg	400,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon K 90	30 mg	25,0 mg
	Zitronensäure (wasserfrei)	5 mg	5,0 mg
35	Magnesiumstearat	7 mg	6,0 mg
		745 mg	695,0 mg

1 2. Salben

Beispiel 28

5 Salbe für topische Applikation enthaltend

	Wirkstoff entsprechend Tabelle III	1,00 g
	Cetylalkohol	3,60 g
	Wollfett	9,00 g
10	Vaseline weiss	79,00 g
	Paraffinöl	<u>7,40 g</u>
		100,00 g

15 3. Crème

Beispiel 29

Crème für topische Applikation enthaltend

20	Wirkstoff entsprechend Tabelle III	1,00 g
	Polyoxyäthylenstearat (MYRJ 52)	3,00 g
	Stearylalkohol	8,00 g
	Paraffinöl int. dickflüssig	10,00 g
	Vaseline weiss	10,00 g
25	CARBOPOL 934 Ph	0,30 g
	NaOH reinst	0,07 g
	Wasser entsalzt	ad 100,00 g

30

35